ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

C. I. PARHON
OPERE ALESE

Vol. IV

HIPOFIZĂ, EPIFIZĂ, SUPRARENALE, PANCREAS, OVAR ȘI TESTICUL



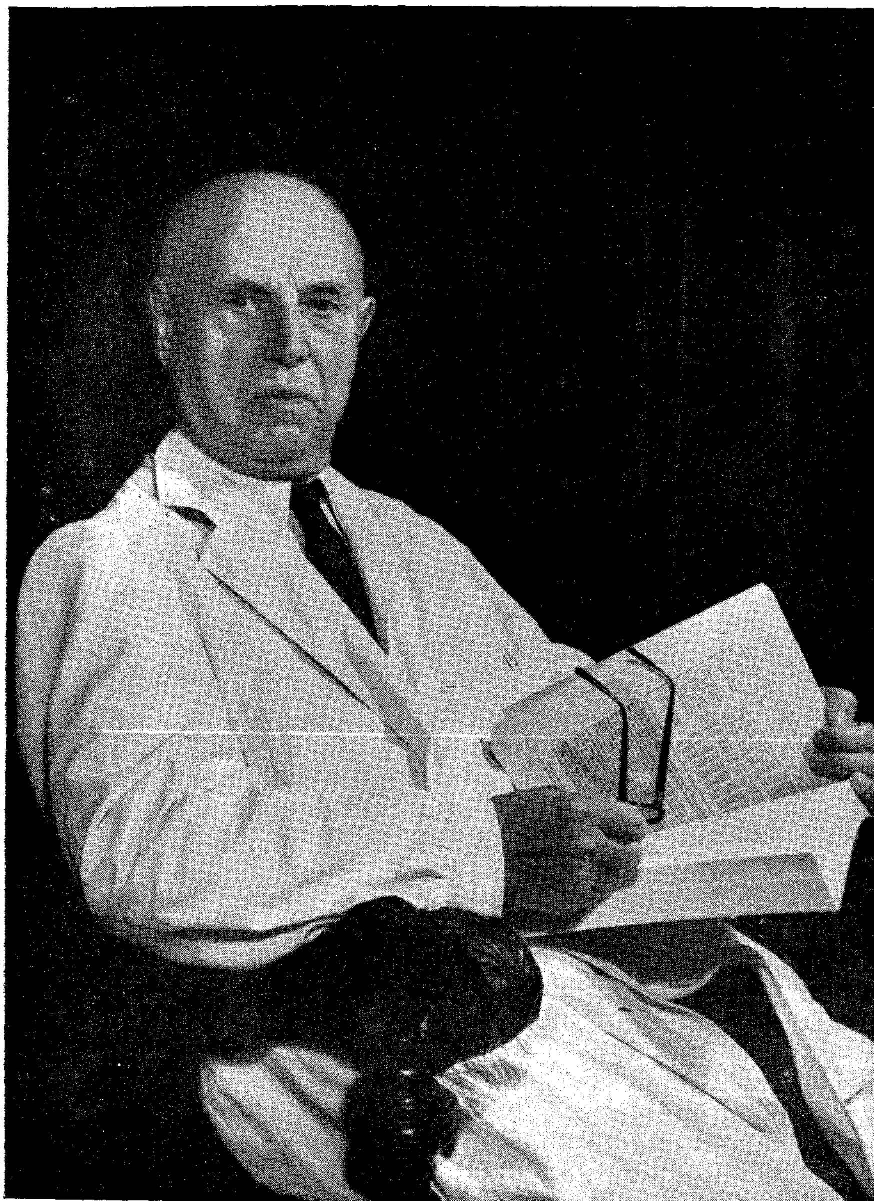
EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

OPERE ALESE C. I. PARHON

Vol. IV

Hipofiză, Epifiză, Suprarenale,
Pancreas, Ovar și Testicul

Redactor responsabil: ACAD. ȘT.-M. MILCU



ACADEMICIANUL C I. PARHON

SUMAR

Pag.

I. Studii şi cercetări asupra hipofizei

II. Studii și cercetări asupra epifizei

III. Studii și cercetări asupra glandelor suprarenale

IV. Studii și observații clinice asupra pancreasului

V. Studii și cercetări asupra ovarului și testiculului

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Исследования о щитовидной железе

II. Исследования о шишковидной железе

III. Исследования о надпочечниках

IV. Исследования и клинические наблюдения о поджелудочной железе

V. Исследования о яичниках и семенниках

SOMMAIRE

I. Etudes et recherches sur l'hypophyse

II. Etudes et recherches sur l'épiphyse

III. Etudes et recherches sur les glandes surrénales

IV. Etudes et observations cliniques sur le pancréas

V. Etudes et recherches sur l'ovaire et le testicule

PREFAȚA

În continuarea volumelor precedente, apar lucrările selecționate din numeroasele comunicări, memorii și observații clinice, consacrate hipofizei, epifizei, pancreasului, suprarenalelor și gonadelor. Publicate de-a lungul unei jumătăți de secol, aceste lucrări ne dau o imagine caracteristică despre personalitatea științifică a prof. C. I. Parhon, despre condițiile sale de lucru și ritmul de dezvoltare al endocrinologiei în țara noastră.

Îndelunga sa activitate științifică ne îngăduie să prezentăm în acest volum lucrări din epoci foarte diferite situate în unele cazuri la distanță de 4—5 decenii — cum sînt de exemplu comunicările referitoare la unele funcții puțin cunoscute ale ovarului, publicate în 1901 și unele cercetări experimentale executate în Institutul de endocrinologie în 1955.

Pentru a da cititorului o imagine mai cuprinzătoare și în egală măsură corespunzătoare caracterului acestei opere, au fost selecționate lucrări indiferent de epoca lor de apariție, din domeniul teoretic, al fiziologiei și fiziopatologiei clinice sau experimentale și al patogeniei.

Conținutul este inegal cantitativ în diferite capitole. Explicația acestei situații trebuie căutată la nivelul condițiilor obiective de cercetare clinică sau experimentală, precum și în predilecția autorului pentru o anumită problematică.

În cuprinsul acestui volum sînt expuse lucrările în care se descriu pentru prima dată două noi forme clinice ale patologiei hipofizare: sindromul hiperhidropexic și nanismul hiperhipofizar gonadotrop, precum și primele observații anatomo-clinice de macrogenitosomie precoce epifizară și de boală Cushing, semnalate în țara noastră.

Întregul material cuprins în acest volum, de altfel ca și cel publicat în volumele precedente are un deosebit interes istoric, pentru cu-

noaşterea ideilor generale sau a noţiunilor particulare în legătură cu interpretarea faptelor clinice şi experimentale.

★

În această ordine de idei studiile consacrate acromegaliei (1903—1907) sînt printre cele mai caracteristice. În timp ce în prima lucrare (1903) este de acord cu hipofuncţia hipofizară în această boală propusă de Pierre Marie şi G. Marinescu, în memoriul următor (1905) adoptă patogenia hiperfuncţională a lui Benda, combătînd teoria nervoasă susţinută pînă spre sfîrşitul secolului trecut. Tot în aceste lucrări acordă o mare importanţă patogenică şi de diagnostic tulburărilor metabolice complexe şi îndeosebi eliminărilor de fosfor; descrie incontinenţa urinară ca un nou semn şi susţine că înţelegerea mecanismului de apariţie al acromegaliei nu va fi posibilă fără cercetări experimentale.

Un loc deosebit în ansamblul lucrărilor din perioada 1925—1955 îl ocupă izolarea nanismului hipofizar (1929) în care se descrie o nouă formă de distrofie hipofizară prin exces gonadotrop urmat de o pubertate precoce. În aceeaşi perioadă descrie un nou sindrom de hiperfuncţie a hipofizei posterioare caracterizat prin retenţie de apă, oligurie, oligodipsie şi urini hiperstenice, pe care îl denumeşte hiperhidropexic şi-l opune patogenic diabetului insipid (1933).

Interrelaţia dintre hormonii hipofizari expusă în raportul din 1935, este reluată în observaţiile clinice referitoare la caracterele diabetului insipid în raport cu hiperfuncţia sau hipofuncţia anterohipofizară (1937) şi în eliminarea de gonadotrop foliculo-stimulant în virilismul pilar (1936).

Studiul anatomo-clinic al primului caz de boală Cushing observat în ţara noastră este deosebit de interesant prin analiza lui clinică şi anatomo-patologică. Cu această ocazie emite ipoteza hormonilor hipofizari tropi pentru glandele exocrine — ipoteză sugerată de volumul considerabil al parotidei, al pancreasului şi ficatului în cazul studiat.

Obezitatea hipofizară infantilă a făcut obiectul a patru comunicări şi memorii situate între 1942 şi 1954. În aceste lucrări sînt comunicate observaţiile clinice a peste 300 de bolnavi, cu adnotări despre patogenie. Se arată rolul ce-l are sedentaritatea, supraalimentaţia şi factorul familial, uneori ereditar în apariţia obezităţii la copii. Prin sublinierea rolului sistemului nervos, interpretarea obezităţii se situează în plină actualitate. Este de reţinut ipoteza despre funcţiunea diferită a testiculului infantil de cel adult.

Memoriul despre hipofiză, prezentat celui de al XV-lea Congres al Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie şi endocrinologie din 1935,

cuprinde pe lîngă o expunere caracteristică a cunoștințelor despre hipofiză în acea epocă și o serie de ipoteze sau interpretări personale care își păstrează actualitatea și în epoca noastră. Pot fi citate în această ordine de idei: multiplicitatea hormonilor glandulotropi hipofizari și relația între ei, interrelația dintre lobii hipofizei, corelația hipofizo-epifizară, mixedemul hipofizar și eventualitatea intervenției hipofizei în apariția insuficienței suprarenale în tireotoxicoză și în hiperplazia androidă corticosuprarenală. Acordă un loc însemnat intervenției patofiziologiei hipofizare în patologia generală, de la peladă, sclerodermie pînă la epilepsie, migrenă și cancer. Trebuie să subliniem de asemenea faptele și argumentele aduse în sprijinul rolului psihotrop al hipofizei prin influența exercitată asupra memoriei, atenției, concentrației și emotivității. În lucrările despre intervenția hipofizei în organogeneză se susține rolul lobului intermediar în hipofiza embrionară și se discută pe baza observațiilor generale aspectele și evoluția cromofiliei hipofizare, eozinofile și bazofile, în perioada embrionară (1944).



Problema epifizei apare mult mai tardiv în comparație cu celelalte glande, la o distanță de aproape patru decenii de primele lucrări, consacrate ovarului. Observația primului caz de macrogenitosomie epifizară cunoscută în țară, publicată în 1940, este unul din cele mai valoroase și bine studiate cazuri anatomo-clinice. Memoriul de sinteză asupra epifizei, prezentat în 1938 la Congresul Internațional de Endocrinologie din București, este bogat în fapte și idei. În acest memoriu autorul a reușit să cuprindă tot ce este esențial în morfologia normală și patologică, în fiziologia, fiziopatologia și clinica acestei glande. Un număr de idei și ipoteze merită să fie citate: epifiza este o glandă neuro-endocrină, există un sindrom pineal hiper- și hipofuncțional, obezitatea epifizară este o realitate clinică ș. a.; susține antagonismul dintre epifiză și gonade prin intermediul hipofizei și promovează tratamentul cu extracte epifizare în diverse domenii ale patologiei. În cercetări ulterioare expune efectele metabolice ce apar la animalele tratate cu extracte epifizare. Un interes deosebit are lucrarea despre prelungirea duratei vieții la șobolanii îmbătrîniți tratați cu epifiză (1944), în care se emite teoria despre intervenția factorilor hormonali în general în durata vieții și în special a epifizei ca organ regulator, sugerînd în final utilizarea epifizei în tratamentul bătrîneții. Această lucrare se încadrează în seria cercetărilor despre acțiunea anabolică a extractelor epifizare (1940), despre sindromul experimental de tetanie paratiroidiană,

în care se arată că extractele de epifiză, fără a modifica calcemia, scad hiperexcitabilitatea și crizele spastice (1945), despre acțiunea epifizei asupra conținutului în acizi nucleici și în lipide în diverse organe (1952), în apă și minerale (1950) și a sîngelui în glucoză (1952). Deși rezultatele acestor cercetări nu au condus în unele cazuri la concluzii semnificative, ele aduc un material de orientare în aceste domenii insuficient clarificate. Un loc important îl ocupă de asemenea cercetările experimentale referitoare la acțiunile extractelor epifizare asupra structurii unui număr de glande endocrine și țesuturi; pe suprarenală (1944), pe cartilajul de creștere (1952) și îndeosebi lucrarea referitoare la modificările morfologice după epifizectomie la șobolani (1952). În toate aceste lucrări, se aduc contribuții și se pun în egală măsură noi probleme într-unul din domeniile cele mai obscure ale fiziologiei endocrine.

În capitolul observațiilor clinice trebuie citate lucrările despre calcificarea epifizei și semnificația ei în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare (1938) și încercarea de a izola un sindrom hipotiroidian-hiperepifizar (1947) sugerat de acțiunea hipotiroidizantă a extractului de epifiză.



Materialul referitor la glanda suprarenală selecționat în acest volum cuprinde cîteva lucrări caracteristice. Începem prin a semnala observația clinică a primului caz anatomo-clinic de boală Cushing publicat în țara noastră (1937). Pe lîngă prezentarea amplă a unui interesant și tipic caz de bazofilism hipofizar, se emite ipoteza unor hormoni stimulanți hipofizari pentru glandele exocrine sugerată de creșterea de volum a pancreasului și glandelor salivare, se discută de asemenea relația dintre sindromul bazofil și cel hiperhidropexic.

În memoriul referitor la un grup de 12 cazuri cu sindrom Ițenko-Cushing (1957) accentul cade în prezentare pe semiologie și pe terapeutică. Trebuie să subliniem în acest articol rolul atribuit diencefalului în apariția bolii, necesitatea unui tratament medical și oarecare rezerve față de suprarenalectomia subtotală. De o actualitate deosebită față de frecvența crescîndă a virilismului pilar este și observația clinică a unui caz de hipertricoză familială (1937). Trebuie să atragem atenția de asemenea asupra articolelor în care a tratat problema corelațiilor suprarenalei cu tiroida și lezarea ei în diverse infecții și intoxicații (1908). În lumina cercetărilor contemporane sînt interesante de considerat lu-

crările referitoare la leziunile suprarenalelor la animalele tiro-paratiroidectomizate (1908) şi modul de acţiune al hormonului corticotrop asupra tiroidei (1943). Memoriul despre glandele suprarenale din punct de vedere gerontologic şi pediologic (1923) are astăzi un interes istoric, rămânînd totuşi interesant prin numeroasele probleme ce sînt discutate în legătură cu intervenţia suprarenalelor în sindroamele de creştere, în determinarea constituţiei, în funcţionalitatea diverselor glande şi a tractului genital, precum şi în principalele metabolisme.

★

Volumul lucrărilor consacrate pancreasului este foarte restrîns. Au fost selecţionate lucrările referitoare la rolul pancreasului în apariţia obezităţii infantile (1941), în care se discută teoria lui Falta despre rolul insulinei, se face o expunere clinică şi un comentariu terapeutic. Cele două comunicări experimentale referitoare la acţiunea insulinei asupra corticosuprarenalei (1936) şi a unor lipide corticosuprarenale asupra insulelor Langerhans (1946) aduc un număr de date referitoare îndeosebi la acţiunea stimulantă pancreatotropă a extractelor corticosuprarenale, fapt deosebit de sugestiv în patologia corelaţiilor corticosuprarenale-pancreatice.

★

Ovarul urmează imediat după tiroidă şi hipofiză în ansamblul operei sale prin valoarea şi interesul lucrărilor. Este suficient să arătăm că în 1901 cu ocazia publicării unui caz de virilism, emite ipoteza hormonilor virilizanţi de origine ovariană, idee fecundă confirmată de hormonologia modernă precum şi primele elemente ale teoriei endocrine a constituţiei. Importanţa acestora pentru teoria constituţiei umane şi pentru rolul organogenetic al hormonilor a fost verificată prin dezvoltarea lor ulterioară aşa cum o arată numeroasele lucrări ce au fost consacrate după 1910 acestei probleme, de şcoala endocrinologică romînească şi de şcoala italiană (N. Pende).

Cercetările despre lipidele ovarului şi ale testiculului se situează în perioada de început a investigaţiilor care au încercat să izoleze substanţele specifice din gonade. Publică astfel în 1909 şi 1912 primele lucrări despre lipidele extrase din ovar şi testicul, în care atrage atenţia asupra importanţei acestor substanţe în fiziologia gonadelor şi emite ipoteza unor lipoizi diferiţi în corpul galben şi ţesutul interstiţial al ovarului. Prepară de asemenea primele extracte eterate şi alcoolice şi face primele aplicaţii terapeutice în ţara noastră. Cu aceleaşi substanţe

face primele cercetări experimentale pe animale mascule castrate (1914) și arată că extractele lipidice au împiedicat regresiunea organelor sexuale externe, constatînd în același timp regresiunea țesuturilor limfatice.

Caracterul de pionierat și importanța acestor cercetări pentru hormonologia testiculară și ovariană este confirmată de etapele parcurse ulterior pînă la izolarea hormonilor sexuali și de aplicarea terapeutică a lipidelor de ovar și testicul. Timp de aproape o jumătate de secol acestea au fost larg utilizate în terapeutică. Și din acest punct de vedere acad. C. I. Parhon poate fi considerat ca un pionier al opoterapiei în țara noastră.

Raportul despre ovar ca glandă endocrină (1927) prezentat la Congresul de chirurgie și ginecologie din același an este o adevărată monografie în care sînt expuse rezumativ toate cunoștințele despre ovar, de ordin morfologic, fiziologic, fiziopatologie și clinic.

În acest studiu se evidențiază cîteva din principiile directoare ale concepției sale: corelația ovarului cu celelalte glande endocrine și cu restul organismului; participarea ovarului la patologia generală și interesarea acestuia în bolile ce evoluează la distanță sau în vecinătate



Cu acest volum se încheie seria lucrărilor de endocrinologie selecționate în opere alese. Lectura lor, completată după caz și necesitate prin consultarea bibliografiei anexe, poate da o imagine despre varietatea și complexitatea operei acestui mare om de știință.

În fiecare domeniu al endocrinologiei, în studiul fiecărei glande se pot găsi idei și fapte care consemnează o etapă în progresul acestei științe, verifică un punct de vedere contemporan sau sugerează o perspectivă de viitor.

Academician ȘT.-M. MILCU

30 noiembrie 1960
București

I. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA HIPOFIZEI

BIOLOGIA ȘI PATOLOGIA HIPOFIZEI



HIPOFIZA

SINDROAME HIPOFIZARE. HORMONII ŞI CORELAŢIILE ACESTUI ORGAN. PATOLOGIE GENERALĂ. FIZIOLOGIA ŞI BIOLOGIA HIPOFIZEI.*

Voi expune în referatul meu mai ales faptele mai importante care le cunoaştem din punct de vedere al patologiei hipofizare şi al hormonilor acestui organ.

Voi studia de asemenea problema corelaţiilor hipofizare şi rolul atît de important care revine acestei glande în creşterea şi în menţinerea funcţiei normale a individului şi a speciei.

Voi reda, în sfîrşit, cîteva aspecte ale biologiei hipofizei.

Morfologic hipofiza este o mică glandă suspendată la baza creierului, a cărei greutate variază la om între 0,50 şi 0,70 g.

Este formată din patru porţiuni sau lobi, unul anterior, unul intermediar, unul posterior şi o porţiune infundibulară, aceasta din urmă învelind tija creierului, mai ales faţa ei anterioară.

Din punct de vedere microscopic, organul este constituit dintr-o bogată reţea vasculară şi dintr-o cantitate redusă de ţesut conjunctiv, reţeaua înglobînd în ochiurile ei celulele hipofizare.

Se disting trei tipuri de celule: eozinofile, bazofile şi cromofobe. Acestea din urmă sînt cele mai puţin numeroase iar primele cele mai abundente.

Intre aceste diferite forme celulare, se pot observa forme de trecere, ce pledează pentru unitatea primitivă, a celulei hipofizare, adică toate aceste forme derivă dintr-o aceeaşi celulă fundamentală, care pare a fi celula principală.

---

* Raport prezentat la al XV-lea Congres al Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie (Secţia de endocrinologie) în şedinţa din 6 octombrie 1935. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1935, nr. 3, p. 119.

S-au descris de asemenea celule hipereozinofile şi hiperbazofile.

În lobul intermediar, care este la om foarte redus şi adeseori absent, se găsesc celule aşezate unele alături de altele delimitînd între ele cavităţi rotunjite ce conţin coloid. Celulele acestei formaţiuni sînt slab bazofile.

La om, se observă în regiunea intermediară foliculi destul de mari amintind pe cei tiroidieni. Celulele acestei regiuni care se alătură şi chiar pătrund în lobul posterior sînt mai ales de tip bazofil.

În ce priveşte lobul posterior este constituit dintr-o ţesătură de fibre nevroglice şi nervoase şi dintr-un număr de celule nevroglice, dintre care unele au un aspect hialin.

Se întîlnesc de asemenea în acest lob celule pigmentare şi, la şobolani, celule bogate în lipoizi (celulele lipoidofore descrise de Parhon şi Z. Caraman).

Adăugăm de asemenea că aceşti autori au descris şi melanofore în lobul intermediar al hipofizei la şobolanul pigmentat. Grămezi pigmentare au fost descrise la această specie şi de Poos.

Capilarele reţelei hipofizare provin din vasele aferente şi se continuă cu venulele ce se varsă în circulaţia generală, dar după observaţiile lui Rainer, Popa şi Fielding şi într-un sistem port, care duce produşi hipofizari de secreţie la celulele nervoase ale centrilor vegetativi ai hipofizei.

Produşii hipofizari de secreţie pot migra spre centrii nervoşi şi pe calea spaţiilor reţelei nervoase şi nevroglice a lobului posterior şi pot pătrunde pînă în ventriculul al III-lea printr-o prelungire care merge pînă în interiorul tijei hipofizare şi unde celulele ependimare sînt absente în unele locuri (după observaţia lui F. Popa şi I. Niculescu).

Din punct de vedere embriologic, lobul anterior al hipofizei şi cel al tijei se formează pe seama peretelui anterior al unei invaginaţii a peretelui posterior al faringelui (Punga Rathke) lobul intermediar dezvoltîndu-se din peretele posterior al acesteia.

Lobul nervos se dezvoltă pe seama unei prelungiri a encefalului, care avansează spre punga lui Rathke, al cărui perete posterior se mulează pe această prelungire.

★

Să trecem acum în revistă sindroamele hipofizare. Studiul lor a deschis calea atît de fecundă a cercetărilor asupra hipofizei. Lucrările lui Pierre Marie şi Marinescu asupra acromegaliei trebuie citate în primul rînd.

Este adevărat că au avut şi predecesori ca, între alţii Magendie, dar în urma cercetărilor fundamentale a acestor doi autori menţionaţi, studiul hipofizei a luat un avînt incomparabil care a dus la atît de importante descoperiri.

Fibrele nervoase eferente şi aferente se întîlnesc de asemenea în hipofiză, acestea din urmă venind din centri vegetativi menţionaţi mai sus, ca şi din simpaticul cervical.

Vom începe cu acromegalia studiul sindroamelor hipofizare.

Chiar numele sindromului arată că este vorba despre o mărire a extremităţilor.

Această hipertrofie interesează oasele dar şi părţile noi. Ea nu este de altfel decît predominantă sau mai aparentă la extremităţi deoarece interesează organismul în întregime inclusiv viscerele. Există o adevărată splanchnomegalie.

Se observă de asemenea în cursul acromegaliei simptome mai puţin constante ca: hipersexualitatea, hiperpilozitatea, creşterea tensiunii arteriale, hipertrofia tiroidei, după cum putem constata în alte cazuri: atrofia testiculelor, diminuarea pilozităţii faciale sau a trunchiului, a regiunii pubiene sau a axilelor, scăderea potenţei sexuale, şi a metabolismului bazal (care de altfel poate fi normal sau uneori crescut).

La femeie amenoreea este frecventă şi uneori se poate observa creşterea pilozităţii faciale şi a trunchiului etc. In aproape toate cazurile de acromegalie examenul radiologic sau anatomo-patologic arată o hipertrofie a hipofizei sau mai exact, de cele mai multe ori, un adenom hipofizar cu celule eozinofile. Intr-un număr mai mic de cazuri există un cancer al acestui organ ca în cel relatat de Marinescu şi Minea.

Adăugăm, de asemenea, că recent s-a reuşit extragerea din lobul anterior al hipofizei a unei substanţe — hormonul de creştere — care injectat la animale determină un sindrom acromegalic tipic (la cîine) şi un adevărat acromegalogigantism (la şobolan). Diferenţa ţine de faptul că la această din urmă specie cartilajele de creştere nu se osifică complet chiar dacă creşterea s-a oprit astfel încît aceasta se poate relua chiar în lungime sub influenţa unei excitaţii adecvate.

Sindromul de gigantism se observă şi la om şi se însoţeşte adeseori de altfel de simptome acromegalice. Acest acromegalogigantism se observă cînd boala începe în copilărie sau în orice caz înaintea osificării complete a cartilajelor de conjugare.

Se întovărăşeşte de asemenea de o splanchnomegalie sau dacă preferăm de un gigantism visceral. Se pot observa unele sau altele din simptomele mai puţin constante pe care le-am menţionat la acromegalie.

In sfîrşit, ştim, de la observaţiile lui Tamburini, că există de cele mai multe ori şi în gigantism o tumoare hipofizară care prezintă aceleaşi caractere cu cea din acromegalie.

Faptele clinice şi experimentale duc la concluzia ca acromegalia şi gigantismul reprezintă sindroame datorită creşterii unei funcţii a lobului anterior al hipofizei, primul sindrom dezvoltîndu-se după pubertate (Brissaux) sau mai bine zis după sfîrşitul osificării encondrale (Launois şi Roy) ultimul înaintea acesteia.

S-au adus însă şi obiecţii acestei concluzii. Cea mai importantă este faptul că există o acromegalie infantilă. Este adevărat însă că acest sindrom este foarte rar.

La noi, Mătăsaru şi-a făcut teza asupra acestui subiect şi eu însumi am comunicat observaţia a două surori suferind de acest sindrom.

Marinescu şi Davidsohn nu admit identitatea de natură a acestor două sindroame.

Oricum, aceste sindroame par a avea o caracteristică comună, care este în funcţie de hiperactivitatea hormonului de creştere secretat de lobul anterior al hipofizei.

Poate o stare hormonală anterioară, încetinind creşterea encondrală ar putea explica cazurile de acromegalie infantilă cînd exagerarea funcţiei hipofizare de care vorbim există din copilărie.

Patologia generală a sistemului endocrin ne face să credem că ori de cîte ori există un sindrom de hiperfuncţie se observă şi un sindrom de insuficienţă şi invers.

Care este sindromul de insuficienţă al lobului anterior, opus gigantismului sau a acromegaliei ?

Cunoaştem, de la lucrările lui Brugsch, sindromul acromicric caracterizat printr-o slabă dezvoltare a extremităţilor : cap, nas, urechi, mîini, picioare. Acest sindrom se însoţeşte uneori de alteraţii osoase şi cutanate şi o micşorare a şeii turceşti, sau de alteraţii evidente ale hipofizei. Acest sindrom nu este rar şi am putut relata cu A. A. Cahane şi Ep. Tomorog exemple de acest sindrom.

În primul caz, bolnavul prezenta şi un sindrom schizofrenic. Un caz pe care l-am studiat cu Ballif şi Lavrenenco ne-a făcut să credem că unele cazuri de idioţie microcefalică pot fi de asemenea legate de acromicrie.

În unele cazuri acromicria se însoţeşte de infantilism pe cînd în altele pubertatea apare la vîrste normale.

Pe de altă parte, mai mulţi autori au relatat cazuri de nanism în legătură cu alteraţii hipofizare precoce. Aceste cazuri de nanism se însoţesc desigur de o acromicrie deşi se pare că atenţia n-a fost suficient atrasă asupra acestui punct. Se pare că cele două sindroame opozabile acromegaliei şi gigantismului se combină în mod variat, cum se întîmplă şi pentru cele două sindroame hiperfuncţionale.

Am văzut că gigantismul şi acromegalia pot să se însoţească de o funcţie genitală normală, de o hiperfuncţie sau de o diminuare sau abolire a funcţiilor genitale. Acest fapt ne face să vorbim de alte sindroame care se pot combina cu cele pe care le-am menţionat dar care pot de asemenea să apară pe primul plan sau să fie mai mult sau mai puţin izolate şi care au desigur o patogenie proprie, pe care trebuie s-o semnalăm aici.

Am văzut că în unele cazuri acromegalia sau gigantismul se însoţesc de insuficienţa sau atrofia glandelor genitale.

Există un gigantism cu infantilism. Acesta din urmă este legat de o insuficienţă orhitică (sau ovariană), dar această insuficienţă este secundară lipsei unui sau a doi hormoni gonadotropi aşa cum au arătat cercetările lui Zondek şi Ascheim, Smith, Reichert, Biedl, Liepschutz etc.

Gigantismul cu infantilism este deci un sindrom de hiperfuncţie a hormonului de creştere şi de insuficienţă a celor gonadotropi.

Aceasta din urmă însă poate coexista cu o funcţie normală a hormonului de creştere. În aceste cazuri este vorba de infantilism în sensul restrîns al cuvîntului. Starea psihică aproape normală şi absenţa al-

tor simptome de insuficienţă tiroidiană deosebeşte această formă de infantilism de cel tiroidian care pare mai rar decît se credea altădată.

Cu C. Parhon Ştefănescu am studiat o formă de nanism cu pubertate precoce, care este opozabil credem sindromului de infantilism şi gigantism şi care se datoreşte, după părerea noastră, hiperfuncţiei hormonului gonadotrop. Este un nanism hiperhipofizar. Se deosebeşte de cel hipohipofizar prin sudură precoce a cartilajelor encondrale care rămîn dimpotrivă multă vreme deschise în nanismul prin insuficienţa hormonului de creştere.

Un sindrom foarte interesant este cel observat iniţial, de Falta şi descris de Simmonds sub numele de caşexie hipofizară. Se caracterizează printr-o topire a ţesutului adipos şi muscular. Bolnavii rămîn realmente piele şi os, viscerele se atrofiază de asemenea. S-a insistat mai ales pe atrofia tiroidiană, suprarenală şi a glandelor genitale. S-a semnalat achilia gastrică. Metabolismul bazal poate fi tot atît de coborît ca în mixedemul franc (Zondek).

Dar se pot observa şi forme atenuate ale acestui sindrom.

Examenul anatomo-patologic arată în aceste cazuri alteraţii hipofizare mari care pot interesa numai lobul anterior.

Se admite în general, şi pe bună dreptate, că acest sindrom reprezintă insuficienţa totală a lobului anterior hipofizar. Se poate combina cu alte sindroame hipofizare ca diabetul insipid ca în cazul publicat de mine cu G. Marinescu.

Se poate atribui atrofia viscerală absenţei hormonului de creştere, ceea ce poate fi adevărat în oarecare măsură.

Cercetări recente însă au permis să se izoleze din lobul anterior al hipofizei, în afara hormonilor menţionaţi mai sus şi referitor la care am trecut în revistă sindroamele hipo- şi hiperfuncţionale corespondente, hormoni stimulatori ai creşterii specifice a unor glande, hormoni tropi sau „stimuline" tiroidiene, suprarenale, paratiroidiene după nomenclatura lui Aron şi Rivoire.

Ne putem întreba dacă există sindroame corespunzînd insuficienţei sau hipofuncţiei izolate a acestor hormoni şi trebuie căutată participarea lor în sindroamele hipofizare cele mai frecvente şi în patologie în general. S-a semnalat de mai multe ori coexistenţa acromegaliei cu sindromul Basedow sau cu simptome hipertiroidiene şi se tinde astăzi să se admită că în astfel de cazuri coexistă o hiperfuncţie a hormonului de creştere cu hiperfuncţia hormonului tireotrop.

Este logic să ne punem întrebarea dacă sindromul Basedow nu este adeseori un sindrom de hiperfuncţie primitivă a hormonului tireotrop. Acest lucru este susţinut de altfel de unii autori ca Etienne şi Drouhet.

Aron a ridicat obiecţia că hormonul tireotrop lipseşte, în general, în urina basedowienilor dar se poate răspunde că aceştia elimină şi hormonul tiroidian care are o acţiune antagonistă şi împiedică deci acţiunea hormonului tireotrop. Exoftalmia ar fi datorită acestui ultim hormon ceea ce explică persistenţa ei după tiroidectomie în sindromul Basedow.

Cazurile de acromegalie cu mixedem s-ar explica prin existența unei hiperfuncții a hormonului de creștere cu o hipofuncție a hormonului tireotrop. În mod analog se poate raționa și pentru hormonul paratireotrop a cărui hiperfuncție ar putea explica unele cazuri de osteită fibrochistică (sau de osteoporoză) și a cărui hipofuncție, unele cazuri de tetanie. Asupra acestui mod de a vedea însă trebuie să facem încă mai multe rezerve.

Coexistența acromegaliei cu diabetul s-ar datori hiperfuncției hormonului de creștere concomitent cu a unui hormon care diminuă toleranța pentru zahăr (sau este vorba de același hormon acționînd în condiții metabolice diferite după cum există sau nu diabet).

Simptomatologia pare să se contureze mai clar în ceea ce privește hormonul suprarenotrop.

Într-adevăr, Cushing a descris boala care-i poartă numele și pe care o pune, pe bună dreptate credem, în legătură cu o stare hiperfuncțională a hipofizei datorită prezenței unui adenom cu celule bazofile. Boala este caracterizată prin adipozitate considerabilă cu vergeturi cutanate, pilozitate exagerată, hipertensiune arterială.

Un sindrom asemănător a fost descris în unele tumori corticosuprarenale.

Unele cazuri de slăbire cu astenie, și, după Rivoire, chiar unele cazuri de sindrom Addison ar putea fi în legătură cu hipofuncția hormonului suprarenotrop.

Boala Cushing ridică mai multe probleme importante legate de patologia hipofizară. În primul rînd în această boală se întîlnește adipozitatea. Ea se poate observa și în acromegalie sau gigantism, cazuri în care ne putem gîndi la o hiperfuncție a hormonului secretat de celulele bazofile.

Ne întrebăm însă dacă acest lucru este adevărat — pentru toate adipozitățile hipofizare.

Ne interesează îndeosebi dacă se poate susține acest lucru în sindromul adipozo-genital în care constituie unul din simptomele principale și în care atrofia genitală s-ar datori absenței sau hipofuncției hormonului gonadotrop. Din acest punct de vedere cunoștințele noastre sînt foarte reduse.

Cei mai mulți autori tind să considere sindromul adipozogenital ca o insuficiență a lobului anterior determinată uneori, după Cushing, de un adenom cu celule principale care ar fi lipsite de funcție endocrină, ceea ce, după părerea noastră, este foarte discutabil.

Pe de altă parte, Anselmino și Hoffmann au descris un hormon acetonemiant secretat de lobul anterior al hipofizei (cercetările lor au fost confirmate de Magistris).

Absența acestui hormon este responsabilă de sindromul adiposogenital.

Alți autori s-au gîndit la o tulburare a lobului posterior și Raab a descris un hormon pe care l-a numit lipoitrină. Autorul nu poate preciza dacă se formează în lobul anterior sau posterior.

În sfîrşit, ne putem întreba dacă nu este vorba de o alteraţie a porţiunii intermediare a hipofizei, de o insuficienţă de secreţie de „intermedină", cu atît mai mult cu cît bolnavii au de cele mai multe ori tegumente puţin pigmentate, iar hormonul susamintit intervine în distribuţia pigmentului (cel puţin la broască şi la peşti).

Dar se poate spune că problema este încă deschisă şi nu se poate afirma în mod precis dacă este vorba de un sindrom hipo- sau hiperfuncţional. Rolul sistemului nervos în această lipodistrofie rămîne de precizat.

Studiul bolii Cushing ridică şi alte probleme.

În cazul (încă inedit) pe care l-am studiat cu St. M. Milcu şi Ep. Tomorog pancreasul cîntărea 300 g, o glandă parotidă 100 g şi existau mici adenoame duodenale. În ce mod trebuie explicate aceste manifestări hiperplastice sau hipertrofice?

Trebuie să admitem existenţa unor hormoni stimulînd dezvoltarea glandelor exocrine şi cîţi asemenea hormoni există? Pînă la ce număr se ridică hormonii secretaţi de lobul anterior al hipofizei?

Vedem din cele de mai sus cîte probleme rămîn încă de studiat.

Dacă trecem acum la sindroamele în raport cu lobul intermediar, trebuie să începem prin a aminti că însăşi existenţa lui la omul adult a fost contestată, deşi se admite că acest lob există în mod indiscutabil în perioada de dezvoltare.

Considerăm că există la omul adult o porţiune intermediară a cărei structură se caracterizează mai ales prin formaţiuni de coloid amintind destul de bine foliculii tiroidieni.

Oricum ar fi, nimic nu ne împiedică să admitem o funcţie comună cel puţin mamiferelor şi care ar corespunde celei a lobului intermediar, dar care poate nu este localizată strict la acesta.

Această funcţie ar putea de altfel să difere din punct de vedere cantitativ şi chiar calitativ de la o specie la alta.

Oricum ar fi, ceea ce ştim în mod precis este că alterarea lobului intermediar la broască determină decolorarea tegumentelor prin retracţia melanoforelor.

Cazul descris de Bayer este un exemplu tipic în acest sens, căci această modificare a apărut la o broască al cărei lob intermediar era lezat printr-un proces distructiv de origine parazitară.

În cazul său, unica broască bolnavă dintr-un lot mare era de culoare deschisă, ceea ce este net vizibil pe fotografia reprodusă în lucrarea sa.

Invers, injecţia de extract retrohipofizar determină expansiunea melanoforelor şi deci schimbarea culorii tegumentelor care devine mai închisă.

Este locul să ne întrebăm în ce măsură ceea ce se observă la broască este aplicabil la mamifere şi la om?

În aceste cazuri pigmentarea ţine de celule situate în stratul profund al epidermului. Aceste celule suferă influenţa hormonului expansomelanoforic.

Există un raport între albinism şi unele leucodermii şi leucotrichii şi insuficienţa funcţiei intermedino-secretorie şi invers între melanodermii şi hiperactivitatea sa?

Unele cazuri clinice par a pleda pentru această ipoteză care nu poate fi afirmată fără serioase rezerve.. Oricum ar fi, problema merită să fie încă studiată.

In aceeaşi ordine de idei remarcăm că indivizii cu distrofie adipozogenitală sînt în general depigmentaţi şi că acest fapt este un simptom de feminism.

Se observă de altfel şi alte simptome de feminism în cursul acestui sindrom inclusiv adipozitatea.

Este locul să ne întrebăm dacă adipozitatea (şi alte simptome de feminism) nu ţin încă de alterarea lobului intermediar?

In mai multe cazuri de acromegalie se observă o abundentă secreţie lactată.

Pe de altă parte, s-a extras din lobul anterior al hipofizei un hormon (prolactina lui Riddie) care excită secreţia glandelor mamare cu condiţia ca ţesutul specific să se fi dezvoltat în prealabil sub influenţa ginechormonului (foliculinei) sau a secreţiilor placentare.

Această secreţie lactată reprezintă deci un simptom de hiperprolactinemie sau de prolactinemie anormală în ceea ce priveşte condiţiile de apariţie. Unele cazuri de absenţă sau de diminuare a secreţiei lactate reprezintă desigur sindromul opus.

Să trecem acum la studiul sindroamelor retrohipofizare. Cel mai caracteristic ne pare a fi diabetul insipid a cărui simptome esenţiale sînt poliuria cu densitate scăzută a urinilor şi sete consecutivă.

Există şi un sindrom hiperretrohipofizar? Credem că putem să răspundem afirmativ la această întrebare pe care ne-am pus-o de cîţiva ani.

Intr-adevăr noi am descris un sindrom hiperhidropexic ale cărui simptome (retenţie hidrică, urină concentrată cu densitate crescută, creştere în greutate) se opun celor ale diabetului insipid.

Dar există desigur şi alte sindroame retrohipofizare. Unele cel puţin din cazurile de atonie uterină par a fi în legătură cu absenţa unui hormon special, hormonul ocitocic, după cum unele naşteri rapide trădează un exces în sînge al acestui hormon.

Poate unele cazuri de astenie, de „neurastenie", de atonie gastro-intestinală, vezicală relevă o insuficienţă retrohipofizară, pe cînd hipertonia arterială, intestinală etc. sînt legate de un exces hormonal al aceluiaşi lob.

Pare că acelaşi lucru este adevărat şi pentru unele tulburări nervoase şi renale caracterizate prin: anurie sau hipurie, hipertensiune arterială, convulsii, tulburări psihice.

In această ordine de idei voi aminti tendinţa actuală de a pune eclampsia, în legătură cu o hiperfuncţie retrohipofizară şi voi reaminti că Anselmino şi Hoffmann au găsit reacţia melanoforelor pozitive în sîngele femeilor eclamptice. Drouhet a făcut aceeaşi constatare în migrenă.

FIZICO-CHIMIA ŞI BIOCHIMIA HIPOFIZEI

Cercetări foarte numeroase au fost făcute în vederea izolării hormonilor hipofizari şi asupra fizico- şi biochimiei hipofizei în general.

Voi începe prin a reaminti că hipofiza conţine, ca şi alte organe, protide, lipide, glucide, săruri minerale, apă şi fermenţi. Ballif şi Feldman au studiat din punct de vedere histochimic diferitele forme de celule hipofizare.

Importanţa cea mai mare revine însă desigur biochimiei hormonilor hipofizari, deşi cunoştinţele noastre asupra acestui punct sînt destul de puţin precise.

Le vom reaminti pe scurt:

Hormonul de creştere (Evans) este o substanţă azotată (15% azot proteic), termolabilă, inactivată prin acizi şi baze tari, prin turnesol şi care pare a fi de natură proteică.

Hormonul tireotrop este în general termolabil, nu trece prin ultrafiltre, nu rezistă la fermenţii digestivi, deşi nu este distrus de acizii sau bazele slabe.

Este de asemenea o proteină sau cel puţin un derivat proteic.

Se poate spune acelaşi lucru despre hormonul paratireotrop (Anselmino, Hoffmann şi Herold; Herp şi Kranes) pe care Rivoire îl consideră ca fiind probabil înrudit cu tireo- şi gonadostimulina deoarece este precipitat ca şi aceştia cu alcool absolut, nu este ultrafiltrabil, este termolabil.

În ceea ce priveşte hormonii gonadotropi (căci se admit doi) este vorba de substanţe solubile în apă dar insolubile în eter pur, acetonă, alcool absolut. Acesta din urmă ca şi metalele grele îl precipită din soluţie.

Sînt substanţe termolabile, puţin rezistente la acizi şi baze, distruse de sucurile digestive. Greutatea lor moleculară ar fi vecină cu 800.

Hormonul suprarenotrop (Collip, Anselmino şi Hoffmann) sau corticostimulina cum o numeşte Rivoire, se apropie de precedentele prin solubilitatea în apă şi insolubilitatea în acetonă, eter şi cloroform pur.

Rezistă mai bine la temperatură căci poate fi fiert 15' sau chiar 30' fără a fi complet distrus. Rezistă de asemenea acizilor şi bazelor slabe dar este distrus de secreţiile digestive. Este ultrafiltrabil moleculele fiind de dimensiuni relativ mici.

Ar exista de asemenea o medulostimulină care nu este ultrafiltrabilă, ceea ce ar permite să fie separată de hormonul precedent.

Pancreatostimulina sau hormonul pancreatotrop (Anselmino şi Hoffmann) are aceleaşi caractere de solubilitate ca ceilalţi hormoni hipofizari. Este de asemenea termolabil dar ca şi hormonul suprarenotrop ultrafiltrabil. Adăugăm că Zondek susţine că a izolat din lobul anterior al hipofizei un hormon conţinînd brom şi care ar juca un rol important în menţinerea bromemiei.

Vom aminti că Anselmino şi Hoffmann, ale căror cercetări au fost confirmate de Magistris, susţin că au izolat din acest organ un hormon, acetonemiant, termolabil, puţin rezistent la ultraviolete, la acizi şi baze tari, solubil în apă dar insolubil în alcool absolut, eter şi cloroform.

Este vorba de o substanţă ultrafiltrabilă într-un mediu neutru şi mai ales alcalin.

La rîndul său Zondek susţine că a putut izola din lobul intermediar al hipofizei un hormon special (intermedina) diferit de cei ai lobului posterior.

Din acest din urmă lob s-au izolat două substanţe diferite termolabile care nu sînt de natură proteică, dintre care una îşi exercită acţiunea în mod special asupra muşchiului uterin, iar alta are o acţiune hipertensivă şi de stimulare a musculaturii netede.

Raab susţine că a izolat de asemenea din acest lob, exclusiv, o substanţă care influenţează metabolismul grăsimilor lipotropina.

CORELAŢIILE HIPOFIZARE

Această problemă este extrem de interesantă şi de asemenea deosebit de complexă.

Hipofiza este suspendată la baza creierului şi are relaţii foarte importante cu nucleii vegetativi ai acestei regiuni din care unele fibre pătrund în lobul posterior.

Ea primeşte de asemenea fibre din ganglionii cervicali superiori şi pare a conţine fibre aferente care merg probabil prin intermediul staţiunilor intercalare la centrii vegetativi de la baza creierului.

Dar funcţionarea acestui aparat neuro-hipofizar este pînă astăzi foarte puţin cunoscută. Pînă la ce punct hipofiza este influenţată de suprimarea fibrelor aferente sau de excitarea lor ? Care hormoni sînt secretaţi în plus sau în minus în aceste condiţii ? Care este, pe de altă parte, influenţa exercitată de hormoni asupra diferiţilor centri vegetativi şi chiar ai vieţii de relaţie ?

Iată atîtea întrebări care trebuie formulate dar a căror soluţie nu se poate da în acest moment.

O altă problemă privind corelaţiile hipofizare se referă la corelaţiile intra- şi interlobulare.

În primul rînd din punctul de vedere al corelaţiilor intralobulare am văzut că cel puţin lobul anterior secretă mai mulţi hormoni şi poate încă nu au fost toţi descoperiţi.

Pe de altă parte, am văzut că se observă în acest lob mai multe tipuri şi varietăţi celulare.

Care sînt elementele ce secretă diverşii hormoni şi ce transformări suferă celulele pentru a desfăşura această activitate ?

Pe de altă parte în ce mod hormonii se influenţează reciproc ? Care pot fi secretaţi în acelaşi timp, care este succesiunea lor de secreţie ?

Iată atîtea probleme a căror soluţie este de căutat cel puţin pentru majoritatea hormonilor.

Aceleaşi probleme se ridică pentru corelaţiile interlobulare. Fiecare lob elaborează proprii săi hormoni ? Sau lobul intermediar şi, mai ales cel posterior, nu fac decît să primească şi să lase să treacă mai departe spre centrii nervoşi sau lichidul cefalorahidian hormoni secretaţi de lobul anterior. Este de asemenea posibil ca lobul posterior, cu structura sa deasă, să exercite o transformare catalitică a substanţelor pe care le primeşte de la vase sau de la lobul anterior sau intermediar, pentru a elabora noi hormoni ?

Poate fi vorba despre fenomene de suprafaţă care intensifică unele procese chimice.

Este locul să insistăm în mod special asupra corelaţiilor prea puţin studiate dar care par foarte importante ale hipofizei cu epifiza.

Mai multe fapte pledează pentru existenţa unui antagonism între aceste două organe.

Am văzut că sindromul de pubertate precoce se observă în urma hiperfuncţiei lobului anterior al hipofizei. Acelaşi fenomen se observă în urma leziunilor distructive ale epifizei. Extirparea acestei din urmă glande a dus în cercetările lui Urechia şi Grigoriu la o hipertrofie importantă a hipofizei.

De asemenea s-a insistat asupra rolului stimulant al hipofizei în dezvoltarea neoplasmelor, iar mai mulţi autori au constatat că epifiza exercită o acţiune opusă.

Pe de altă parte, trebuie să luăm în consideraţie că aceste două organe sînt glande anexe ale sistemului nervos central avînd deci funcţii neurocrine.

Dacă hipofiza poate fi considerată un fel de conducător al sistemului endocrin, epifiza pare că trebuie privită ca fiind antagonista acestui sistem în general.

Cele două organe se comportă în ceea ce priveşte funcţiile lor endocrine în mod analog cu sistemul simpatic şi parasimpatic în domeniul activităţii nervoase vegetative.

În ceea ce priveşte corelaţiile tiro-hipofizare ştim de la cercetările lui Stieda, confirmate de un mare număr de autori, că hipofiza se hipertrofiază după extirparea tiroidei şi că acelaşi lucru se constată în mixedem.

Este vorba de hipertrofia celulelor principale care devenind în oarecare măsură confluente iau adeseori un aspect sinciţial.

Ştim pe de altă parte că în boala Cushing şi în cele mai multe cazuri de acromegalie şi mixedem tiroida este hipertrofiată. Uneori însă acromegalia se asociază cu mixedemul.

Ştim de asemenea, graţie cercetărilor lui Loeb, Aron, Uhlenhutt, Schokart etc. că lobul anterior al hipofizei secretă un hormon tireotrop sau o tireostimulină, după expresia lui Aron şi Rivoire.

Toate aceste date par să demonstreze că viaţa tiroidei este strîns legată de cea a hipofizei, aceasta din urmă părînd chiar că are din acest punct de vedere o importanţă organogenetică pentru tiroidă, care

se atrofiază după ablaţia hipofizei şi în caşexia hipofizară (sindromul insuficienţei totale a lobului anterior).

Reamintim, de asemenea, că în acest sindrom metabolismul bazal este tot atît de coborît ca în mixedemul adevărat.

Cele afirmate mai sus ne fac să înţelegem reacţia hipofizară în mixedem sau după extirparea tiroidei.

Este vorba de o hiperfuncţie a celulelor care secretă hormonul tireotrop, ducînd la regenerarea tiroidei pe seama porţiunilor care eventual au scăpat extirpării sau a ţesutului tiroidian accesoriu, dacă există.

După Aron, tireostimulina se găseşte în sîngele şi urina mixedematoşilor dar este crescută în umorile basedowienilor. Regenerarea porţiunilor restante după tiroidectomie nu se produce pe de altă parte decît dacă extirparea este aproape totală.

Hormonul tireotrop pare deci să fie secretat cînd organismul are nevoie de o tiroidă mai activă şi în cantitate proporţională cu această nevoie. Din contră secreţia tiroidiană pare că inhibă producţia sa. Pare chiar să existe din acest punct de vedere o lege generală privind corelaţiile interorganice în virtutea cărora o glandă a cărei activitate este stimulată de alta devine antagonista glandei stimulatoare. Astfel tiroida stimulează intrarea în activitate a glandelor genitale care devin apoi antagoniste faţă de tiroidă.

Pare că acelaşi lucru este valabil pentru raporturile ovaro-mamare.

În ceea ce priveşte corelaţiile hipofizo-paratiroidiene vom reaminti că atrofia paratiroidelor a fost observată de Koester, după extirparea hipofizei, şi că s-a remarcat pe de altă parte hipertrofia lor în acromegalie (Erdheim).

În rare cazuri de acromegalie s-a constatat osteoporoză marcată (Presbeanu). S-a remarcat de mai multe ori acelaşi simptom în boala Cushing : pe de altă parte, Anselmino şi Hoffmann şi Herold Hertz şi Kranes au izolat din lobul anterior al hipofizei un hormon paratireotrop capabil chiar să determine în afara măririi paratiroidelor şi o creştere a calcemiei.

Toate aceste fapte arată corelaţii strînse între hipofiză şi paratiroidă.

Trebuie să adaug că extirparea acestora din urmă determină o reacţie celulară (asemănătoare celei care urmează ablaţiei tiroidei) a lobului anterior şi a celui intermediar ai hipofizei.

Pal, Ott şi Scott au obţinut rezultate bune cu extractele hipofizare în tetanie.

În ceea ce priveşte corelaţiile hipofizo-timice vom reaminti întîi că timusul a fost găsit adesea hipertrofiat în cazuri de acromegalie sau de gigantism.

Acest fapt pare să demonstreze că lobul anterior al hipofizei exercită o acţiune stimulantă asupra timusului. Acest fenomen are loc cel puţin în ceea ce priveşte hormonul de creştere.

Dar ar trebui să studiem corelaţiile acestui organ, ca şi ale altora de altfel, cu toţi hormonii hipofizari.

Unii autori au susținut că există un antagonism între cele două organe. Această afirmație se întîlnește de asemenea în tezele lui Popescu și Frasin.

Poate exista un antagonism între hormonii gonadotropi și timus care să se exercite probabil prin intermediul hormonilor ovarieni și orhitici.

Hormonii lobului posterior ar putea să exercite de asemenea o acțiune asemănătoare însă problema ne pare că mai trebuie studiată.

În ceea ce privește suprarenalele trebuie să studiem corelațiile tuturor hormonilor hipofizari cu cortico- și medulosuprarenala. Din acest punct de vedere voi reaminti că în unele cazuri de acromegalie, în cel al lui Ballet și Laignel-Lavastine, de exemplu, se observă o hipertrofie a suprarenalelor mergînd pînă la formarea unui carcinom.

Nu se poate afirma că această acțiune stimulantă se datorește hormonului de creștere. Știm astăzi, mai ales în urma cercetărilor lui Collip, că există un hormon hipofizar suprarenotrop capabil să stimuleze proliferarea corticosuprarenalei și că pare chiar să existe un altul stimulator al medularei acestui organ.

Poate hormonii gonadotropi exercită o asemenea acțiune. Știm în orice caz că în sarcină se produce hipertrofia corticosuprarenalei.

Se poate chiar presupune că există o acțiune a hormonului tireotrop prin intermediul tiroidei, tratamentul tiroidian determinînd o reacție hiperplastică a corticosuprarenalei. Hormonul hipertensiv al lobului posterior acționează sinergic sau cel puțin în același sens ca medulosuprarenala.

Nu cunoaștem însă efectele lui asupra structurii glandei amintite.

Tot în legătură cu raporturile supraremo-hipofizare vom cita modificările întîlnite în hipofiză în cursul bolii Addison sau a ablației suprarenalelor (diminuarea cromofilelor mai ales a bazofilelor) ca și cele mai puțin studiate dar sigure observate în urma injecțiilor de extracte suprarenale.

Corelațiile hipofizo-suprarenale explică faptul că unele sindroame sînt mai mult sau mai puțin asemănătoare (virilism, adipozitate, sindrom Cushing) într-așa măsură că este dificil de a face diagnosticul între ceea ce este primitiv hipofizar sau suprarenal.

Corelațiile hipofizo-orhitice și hipofizo-ovariene sînt de asemenea foarte evidente și foarte importante. Am văzut că în unele cazuri de acromegalie, în sindromul adipozo-genital, diabetul insipid chiar, dar mai ales în casexia hipofizară sau după extirparea hipofizei se observă atrofierea glandelor genitale și aceasta din urmă se corectează prin grefe hipofizare sau injecții de extracte hipofizare active. Se admite astăzi că lobul anterior al hipofizei secretă doi hormoni gonadotropi dintre care unul exercită o acțiune de maturare al foliculilor ovarieni, iar al doilea determină plesnirea foliculilor și luteinizarea ovarului. (Placenta pare a secreta o substanță foarte asemănătoare ca acțiune celui de-al doilea din acești hormoni).

Sîntem mai puțin informați asupra acțiunii hormonilor gonadotropi la indivizii de sex masculin. În ceea ce privește mamiferele ei acțio-

nează mai ales asupra glandei interstiţiale, dar nu stimulează spermatogeneza. La păsări însă ar stimula şi această funcţie.

Problema credem că trebuie să fie încă studiată.

Pe de altă parte, castraţia orhitică şi ovariană determină o reacţie hipofizară. Acest organ creşte în volum şi se observă o creştere a celulelor cromofobe, bazofile şi apoi eozinofile.

Implantarea de hipofiză de animale castrate la animale impubere demonstrează că ea conţine o cantitate mai mare de hormoni gonadotropi decît a animalelor intacte. Experienţele de parabioză între animalele impubere şi animale castrate pledează în acelaşi sens.

Acelaşi lucru este adevărat pentru menopauză, epocă în care funcţia ovariană s-a stins. Se observă atunci o puternică eliminare de hormon gonadotrop prin urină.

Corelaţiile hipofizo-genitale nu se limitează însă la acţiunea hormonilor gonadotropi şi ceilalţi hormoni hipofizari, mai ales cel de creştere influenţează glandele genitale.

Ştim însă prea puţin asupra acestei probleme pe care ne mulţumim s-o amintim.

Trebuie să mai menţionăm aici şi corelaţiile hipofizo-mamare.

Hipofiza secretă un hormon (prolactina) capabil să producă secreţia glandei mamare.

Se admite în general că aceasta din urmă trebuie să fie pregătită în prealabil prin acţiunea ginechormonului (sau foliculinei). Prolactina determină proliferarea şi secreţia lactată a glandelor guşii la porumbel.

Unele fapte de ordin clinic ridică problema dacă hipofiza sau cel puţin centrii vegetativi de la baza creierului nu intervin în dezvoltarea glandei mamare.

Vom trece acum la studiul corelaţiilor hipofizo-pancreatice. Se ştie de multă vreme că acromegalia şi gigantismul se combină frecvent cu diabetul şi se admite în general că insuficienţa hipofizară creşte toleranţa pentru glucoză.

Houssay şi elevii săi au demonstrat, pe de altă parte, că ablaţia hipofizei creşte durata de supravieţuire a animalelor pancreatectomizate după cum sensibilitatea la insulină este scăzută în diabetul acromegalilor.

Extractul hipofizar la animalele pancreatectomizate şi hipofizectomizate agravează din nou diabetul acestor animale şi scade sensibilitatea la insulină.

După cum se vede, există un antagonism între hipofiză, în special între lobul anterior al acestei glande şi pancreas.

Relaţiile dintre aceste două organe sînt însă mai complicate, căci Anselmino şi Hoffmann au descris un hormon al lobului anterior hipofizar care stimulează dezvoltarea insulelor Langerhans şi funcţia lor, scăzînd în consecinţă glicemia.

Pe de altă parte, extractul de lob posterior de hipofiză determină creşterea glicemiei şi scăderea glicogenului hepatic. Acesta acţionează în mod analog cu hormonul „diabetogen" al lobului anterior.

Mai menţionăm că s-a întrebuinţat cu bune rezultate radioterapia hipofizară în diabet.

Se pare chiar că hipofiza exercită o acţiune stimulantă asupra pancreasului în întregime. Unele fapte cel puţin par să pledeze în acest sens. Astfel, într-un caz de sindrom Cushing pe care l-am studiat cu St. M. Milcu şi Ep. Tomorug, greutatea pancreasului era de 300 g.

In acelaşi caz o glandă parotidă avea 100 g şi existau formaţiuni adenomatoase în glandele duodenale, fapte care par a indica existenţa corelaţiilor hipofizei cu glandele digestive exocrine.

Rolul important pe care hipofiza îl exercită în metabolismul glucidic arată, cu mare probabilitate, că acest organ trebuie să aibă corelaţii importante cu ficatul.

Aceste corelaţii sînt însă prea puţin studiate pînă acum.

RELAŢIILE HIPOFIZEI CU PATOLOGIA IN GENERAL

Ca şi pentru celelalte glande endocrine patologia hipofizei nu se mărgineşte la sindroamele tipice pe care le-am trecut în revistă în cele de mai sus.

Trebuie căutat rolul pe care-l joacă această glandă în bolile diferitelor organe şi ţesuturi, ca şi în procesele neoplazice.

Este extrem de verosimil că unele simptome ce se observă în cursul infecţiilor acute sau cronice sînt dependente de alteraţiile hipofizei. Această problemă este însă foarte puţin studiată pînă acum.

Probabil că hipofiza are de pildă, un rol şi în patogenia infantilismului palustru şi în unele cazuri de eredosifilis.

Această glandă pare să intervină de asemenea în unele afecţiuni cutanate cum ar fi, între altele, sclerodermia şi alopecia.

Pare a avea un rol în unele cazuri de migrenă, epilepsie, eclampsie puerperală ca şi în unele nefropatii. In aceste cazuri trebuie să ne gîndim mai ales la un exces de hormon hipertensiv al lobului posterior al organului.

Unele cazuri de atonie sau hipertonie intestinală, vezicală etc. ar putea fi legate de hipo- sau hipersecreţia lobului posterior al hipofizei.

Hipofiza intervine cu certitudine în dezvoltarea neoplasmelor, graţie hormonului de creştere şi poate în unele cazuri dezvoltarea este favorizată de hormonul gonadotrop. Credem chiar că este locul de a se practica iradierea intensă a hipofizei în cele mai multe dacă nu în toate neoplasmele.

FIZIOLOGIA ŞI BIOLOGIA HIPOFIZEI

Să trecem acum repede în revistă cunoştinţele pe care le avem asupra fiziologiei şi biologiei hipofizei :

Acest organ exercită un rol activ în creştere. Studiul acromegaliei, gigantismului, nanismului hipofizar, acromicriei, al extirpării hipofizei,

şi al tratamentului cu hormon de creştere demonstrează acest lucru în mod indiscutabil.

În ceea ce priveşte perioada vieţii în care se manifestă rolul hipofizei este probabil că se produce concomitent cu formarea noului organism. Am văzut că hormonul gonadotrop se găseşte în sîngele şi urina femeii gravide de la începutul sarcinii şi acelaşi lucru pare să fie adevărat pentru hormonul de creştere.

Vom aminti cu această ocazie că hipofiza suferă o hipertrofie destul de importantă în graviditate.

Studiul mormolocilor de batraciene arată că hipofiza intervine în metamorfoză. Nu ştim dacă aceasta se face prin intermediul hormonului tireotrop sau cu concursul acestuia şi al altor hormoni secretaţi de hipofiză sau de alte glande. Oricum, un prim fapt rămîne stabilit. Hipofiza intervine în mod activ în procesul de formare al organismului în diferenţiere şi creştere. Creşterea este însă o formă a asimilaţiei.

Dacă ne amintim modificările care apar în caşexia hipofizară se poate afirma că această glandă este un important activant al asimilaţiei. funcţie esenţială şi fundamentală a vieţii.

Care este mecanismul prin care intervine în aceste procese atît de importante ?

Desigur influenţează metabolismul. Într-adevăr exercită un rol foarte important din acest punct de vedere.

Am văzut că lobul anterior secretă un hormon tireotrop capabil de a explica creşterea metabolismului bazal în unele sindroame hipofizare. Hiposecreţia sau absenţa acestui hormon poate explica scăderea metabolismului în alte sindroame, cum ar fi caşexia hipofizară.

Nu este exclus ca alţi hormoni hipofizari să acţioneze asupra metabolismului bazal, dar această problemă rămîne încă de studiat. Am văzut că lobii anterior şi posterior intervin în mod sigur în metabolismul glucidic şi că lobul anterior acţionează în dublu sens prin două mecanisme contrarii asupra acestui metabolism.

În orice caz acţiunea de scădere a toleranţei pentru glucide, acţiunea diabetogenă pare predominantă. Nu se poate pune la îndoială intervenţia hipofizei în metabolismul lipidic.

Această problemă este încă destul de obscură în ceea ce priveşte rolul pe care-l joacă diferiţii lobi şi hormoni hipofizari.

Cercetările lui Braier şi Morea au arătat, pe de altă parte, că hipofiza intervine în metabolismul azotat, catabolismul proteic endogen scăzînd la animalele hipofizectomizate. Hipofiza intervine de asemenea în metabolismul mineral. Hormonul lobului posterior mobilizează clorurile din ţesuturi şi determină retenţia de apă în organism. Acelaşi organ, mai ales prin lobul intermediar, intervine în distribuţia pigmentului în organism şi se pare şi în pigmentogeneză.

Am văzut că lobul anterior secretă doi hormoni gonadotropi, unul de maturaţie şi altul luteinizant.

Pubertatea ambelor sexe pare a fi determinată de secreţia acestor hormoni.

Creşterea foliculilor, secreţia de foliculină cu consecinţele ce le comportă asupra organelor genitale feminine, mai ales asupra mucoasei uterine, sînt dependente de hormonul maturizant, plesnirea foliculilor, proliferarea şi luteinizarea celulelor granuloasei (şi poate alte tecii interne) fiind în funcţie de hormonul luteinizant.

Aceşti doi hormoni hipofizari care condiţionează dezvoltarea individului, asigură de asemenea perpetuarea speciei, hormonul maturizant favorizînd apariţia erotismului iar cel luteinizant avînd un rol în maternitate.

Hormonul ocitocic are un rol în travaliu.

După o naştere hormonul care excită producţia lactată (prolactina) intervine la rîndul său pentru ca nutriţia nou-născutului să se poată face în condiţii optime.

Această secreţie lactată declanşată de prolactină necesită o glandă mamară suficient de dezvoltată. Această dezvoltare se face sub influenţa foliculinei a cărei secreţie se stabileşte sub influenţa hormonului de maturare.

În ceea ce priveşte relaţiile hipofizei cu funcţia sistemului nervos şi viaţa psihică ea acţionează asupra centrilor vegetativi ai bazei creierului care, cum am văzut, primesc pe cale sanguină (vasele porte ale lui Rainer, Popa şi Fielding), nervoasă şi a lichidului cefalorahidian produşii de secreţie hipofizară. Centrii nervoşi influenţează la rîndul lor funcţia hipofizară. Acest mecanism însă nu este unic. Hormonii tireotropi, gonadotropi, ca şi hormonii care influenţează metabolismul, au desigur o influenţă directă sau indirectă asupra funcţiei sistemului nervos.

Trebuie să amintim aici că Zondek crede că a izolat din lobul anterior al hipofizei un hormon care reglează metabolismul bromului. Prin intermediul acestuia ar interveni în menţinerea echilibrului afectiv şi în mecanismul somnului. În timpul somnului bromul ar părăsi hipofiza, spre a se fixa pe celulele nervoase vegetative ale bulbului, pentru a reveni la trezire sau mai bine zis puţin înainte de aceasta.

Rolul hipofizei în funcţia somnului pe care l-au admis şi alţi autori, ca Salomon de pildă, ar putea să se manifeste prin intermediul unei modificări a metabolismului ionic la nivelul centrilor vegetativi de la baza creierului. Activitatea hipofizară ar pune în libertate K din hematii şi în acest mod ar creşte excitabilitatea centrilor nervoşi ducînd la trezire. Aceasta este cel puţin părerea lui Gr. Popa.

Hipofiza pare a interveni şi în menţinerea echilibrului termic dar din acest punct de vedere, cunoaştem prea puţine fapte sigure.

Mai adăugăm că Benda, în urma observaţiilor sale clinice admite o acţiune stimulantă asupra memoriei, asupra forţei de concentrare psihică şi o acţiune inhibitorie asupra emotivităţii.

Ne pare de asemenea foarte verosimil că hipofiza să intervină şi în transformările filogenetice. Apariţia ţesutului osos de pildă ne pare legată de funcţia hipofizară. Studiul activităţii acestui organ la diferitele clase de animale este din acest punct de vedere foarte important.

Ca şi pentru tiroidă acţiunea unor extracte hipofizare pare de ordin foarte general.

Astfel E. Pascal (1924) a constatat că hormonul de creştere, preparat după Evans şi Simpson, exercită o acţiune accelerantă asupra creşterii tulpinei şi rădăcinii unor vegetale *(Phaseolus vulgaris, Zea mais, Vicia faba, Lupinus albus, Hyacinthus)*. La altele efectul a fost nul *(Pisum sativum, Lens esculenta, Salvanius natans, Lemna Gibba)*.

Acţiunea este mai marcată în primele zile. Doza optimă este cea minimă *(Lupinus)*, sau medie *(Zea)* pe cînd dozele mari sînt defavorabile. Extractul fiert are mai degrabă o acţiune defavorabilă.

Germinarea *(Zea mais, Lens esculenta, Triticum vulgare)* a fost rapidă cu hormonul de creştere şi cu extractele hepatic sau muscular dar mai lentă decît sub influenţa apei singure.

Există posibil hormoni identici sau comparabili cu cei hipofizari la vegetale. Peyssachowitsch a descris deja existenţa hormonului gonadotrop în bulbii de ceapă. Cît despre biologia hipofizei în sensul restrîns al cuvîntului, cunoştinţele noastre sînt încă destul de reduse.

Ignorăm condiţiile care-i determină dezvoltarea. Cunoaştem mai bine unele circumstanţe în care glanda reacţionează prin hiperplazie, mărire de volum, şi variaţii de cromaticitate a celulelor (tiroidectomie, castraţie, sarcină etc.).

Gr. Popa a emis ipoteza cu privire la rolul leucocitic al hipofizei şi la formarea protoplasmei celulare şi a produşilor săi pe seama hematiilor ca şi regenerarea unora din celule pe seama leucocitelor.

Nu am indicat în acest referat decît faptele esenţiale şi cele mai bine stabilite. Nu am citat decît un mic număr de autori.

МОЗГОВОЙ ПРИДАТОК

ГИПОФИЗАРНЫЕ СИНДРОМЫ. ГИПОФИЗАРНЫЕ ГОРМОНЫ И КОРРЕЛЯЦИИ ЭТОГО ОРГАНА. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ. ФИЗИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ГИПОФИЗА

РЕЗЮМЕ

В работе освещается общая патология, физиология и биология гипофиза, причем приводятся данные доклада, сделанного автором в 1935 году на XV Конгрессе Румынского Общества неврологов, психиатров, психологов и эндокринологов.

После краткого обзора эмбриологии и морфологии гипофиза, автор описывает следующие гипофизарные синдромы: акромегалию, гигантизм, гипофизарный инфантилизм, гигантизм в сочетании с инфантилизмом, гипофизарную кахексию, синдромы, связанные с гипо- или гиперсекрецией кринотропных гормонов, главным образом включающих синдром Иценко-Кушинга, а также адипозо-генитальный синдром. Обсуждается

также роль гипофиза (пролактина) при нарушениях функции молочной железы и сиидромы, иногда связанные с иарушением секреции средней части гипофиза.

В работе также освещаютсь синдромы, связаиные с задной долей гипофиза, причем в особенности подчеркивается гипергидропексический синдром, описаиный автором. Обсуждается роль гипофиза при иекоторых синдромах, связанных с секрецией окситоцического вещества (питоцината), обусловливающего атонию или гипертонию матки. Автор подчеркивает возможную роль секреции задней доли гипофиза в появлении желудочно-кишечной атонии, в атонии желчного пузыря, в повышении кровяного давления, эклампсии и мигрени.

Гипофизарные гормоиы исследуются с биохимической и физической точек зреиия.

Подвергается анализу также взаимоотношение между гипофизом и другими железами внутренней секреции: гипофизо-эпифизарный антагонизм, гипофизо-щитовидная корреляция, взаимодействие между гипофизом и паращитовидными железами, гипофизо-зобная корреляция, связь между гипофизом и иадпочечниками, гипофизо-гонадная и гипофизо-яичниковая корреляции, взаимоотношеиие между гипофизом и поджелудочной железой и т. д., а также связь между гипофизом и малярийным инфантилизмом, наследственным сифилисом, мигренью, эпилепсией, эклампсией, невропатиями, склеродермией, атонией или гипертонией желудно-кишечиого тракта и новообразованиями.

Исследуется биологическая роль гипофиза в отношении роста, метаболизма, полового созреваиия, родовой деятельности, секреции молочной железы, развития интеллектуальпой жизни, сиа, термического равновесия и т. д.

L'HYPOPHYSE

SYNDROMES HYPOPHYSAIRES. LES HORMONES ET LES CORRÉLATIONS DE CET ORGANE. PATHOLOGIE GÉNÉRALE. PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

RÉSUMÉ

Cette étude constitue une mise au point de la pathologie générale, de la physiologie et de la biologie de l'hypophyse. Elle comprend un rapport présenté, en 1935, au XV[e] Congrès de la Société Roumaine de Neurologie, Psychiatrie, Physiologie et Endocrinologie.

Après avoir succinctement passé en revue l'embryologie et la morphologie de l'hypophyse, l'auteur décrit les syndromes hipohpysaires: acromégalie, gigantisme, infantilisme hypophysaire, le gigantisme doublé d'infantilisme, la cachexie hypophysaire, ainsi que les syndromes qui tiennent à l'hypo- ou hypersécrétion d'hormones *tropes*, notamment les

syndromes de Cushing et adiposo-génital. Il discute également le rôle de l'hypophyse (de la prolactine) dans les troubles de la lactation et les syndromes éventuellement liés à la sécrétion du lobe moyen.

Les syndromes hypophysaires sont également passés en revue, en particulier le syndrome hyperhydropexique, dont la description est due à l'auteur. Le rôle de l'hypophyse dans quelques syndromes relevant de la sécrétion d'hormone ocytocique — atonie ou hypertonie utérine — est discuté et l'on relève le rôle qui pourrait revenir à la sécrétion de l'hypophyse postérieure dans l'atonie gastro-intestinale et vésicale, dans l'hypertension, l'éclampsie, la migraine.

Les hormones hypophysaires sont étudiées au point de vue biochimique et physique.

L'auteur analyse également les corrélations de l'hypophyse avec d'autres glandes à sécretion interne : l'antagonisme hypophyse-épiphyse ; les relations hypophyse-thyroïde, hypophyse-parathyroïdes, hypophyse-thymus, hypophyse-surrénales, hypophyse-testicule et ovaire, hypophyse-pancréas, etc. ainsi que les rapports qui existent entre l'hypophyse et l'infantilisme paludéen, l'hérédo-syphilis, la migraine, l'épilepsie, l'éclampsie, les névropathies, la sclérodermie, l'atonie ou l'hypertonie gastro-intestinale, les néoplasmes.

Le rôle biologique de l'hypophyse dans la croissance, le métabolisme, la puberté, l'accouchement, la lactation, le développement de la vie psychique, le sommeil, l'équilibre thermique, etc. est également étudié.

CERCETĂRI ASUPRA ENDOCRINOLOGIEI VIEȚII EMBRIONARE ȘI FETALE. STRUCTURA HIPOFIZEI ÎN TIMPUL ACESTOR FAZE DE DEZVOLTARE *

În mai multe lucrări anterioare am insistat asupra importanței funcțiilor endocrine, nu numai după naștere sau după ecloziunea oului, dar și înaintea acestor epoci ale vieții și am căutat să aducem fapte, în sprijinul acestui mod de a vedea.

În paginile ce urmează, vom aduce o contribuție la studiul hipofizei la anumite mamifere, din punct de vedere al structurii sale, în timpul vieții embrionare și fetale, subiect ce ni se pare că merită toată atenția, mai ales azi, cînd știm că acest organ secretă substanțe care stimulează, în mod indiscutabil, dezvoltarea și funcționarea mai multor glande endocrine (tiroidă, paratiroidă, suprarenale, glande genitale, pancreas etc.).

Am studiat structura hipofizei la embrioni și la fetuși de animale de abator aparținînd speciilor *Bos taurus*, oaie, porc și bivol.

Dăm aici rezultatul cercetărilor noastre.

Această comunicare este bazată pe studiul preparatelor de hipofiză, provenite dintr-o colecție de secțiuni microscopice, a unui mare număr de organe de embrioni sau de embrioni întregi de la diferitele animale amintite.

Toți embrionii sau organele izolate ale embrionilor au fost fixați în formol și colorați cu hematoxilină-eozină.

Trebuie să ținem seama de acest fapt, în concluziile către care observațiile noastre par să ne îndrepte.

Nr. 1. Embrion *Bos taurus*, 200 mm, 890 g. Lobul anterior este alcătuit din cordoane și mai ales din grămezi celulare despărțite prin țesut conjunctiv, în care se găsesc capilare sau sinusoide (acestea din urmă sînt puțin însemnate).

Marea masă a celulelor este reprezentată prin cromofobe, cu corpul celular sărac în protoplasmă și cu nuclei, în care se găsesc nucleoli și granulații destul de abundente; în interiorul nucleului sau la periferia sa, granulații în genere puțin voluminoase, avînd

---

* În colaborare cu Șt.-M. Milcu și S. Atanasiu. Publicat în Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1944, t. XXVI, nr. 5.

uneori un aspect aproape pulverulent. Cel mai adeseori, nucleii sînt sferici. Uneori, dar rar, volumul unor nuclei este aproape de două ori cît volumul celorlalți.

Am observat și rare celule pe cale de diviziune amitotică. Protoplasma cîtorva celule este mai abundentă ; ea prezintă o vagă tendință de a fixa hematoxilina. In cîteva celule risipite existau probabil rare granulații eozinofile, corpul celular însuși fiind de-abia reprezentat.

Lobul intermediar formează o zonă de 16—22 celule, vag stratificate, cu protoplasmă cromofobă, puțin distinctă și cu nuclei ovalari sau sferici, de regulă voluminoși și cu granulații mai mici decît cele ale nucleilor lobului anterior. Celulele, care căptușesc peretele fantei hipofizare, spre acest lob intermediar, sînt de tip cilindric, în anumite regiuni, amintind mai mult sau mai puțin celulele ependimare.

Lobul nervos este reprezentat printr-un țesut, cu o structură greu de analizat din cauza colorației întrebuințate (hematoxilină-eozină) avînd și foarte numeroși nuclei polimorfi, mai ales nevroglici împrăștiați.

Se observă, în acest lob, spre centru, o grămadă destul de voluminoasă de nuclei, care pot să aparțină unor celule cromofobe ale lobului intermediar, ce au pătruns în lobul nervos și a căror continuitate cu lobul din care provin nu apare pe secțiunea examinată.

Nr. 2. Embrion *Bos taurus,* 450 mm, 3 790 g. Lobul anterior este alcătuit din celule așezate în cordoane, mai rar în grămezi, uneori cu dispoziție pulverulentă și cu numeroase sinusoide, în genere goale, însă adeseori cu lumenul larg.

Cele mai multe celule sînt de tip cromofob. Eozinofilele sînt totuși destul de numeroase, și cu corpul celular destul de dezvoltat, cuprinzînd granulații. În anumite locuri, eozinofilele sînt predominante.

Nucleii sînt, în genere, de formă sferică sau ovalară, conținînd unul sau doi nucleoli și granulații de volum variabil, uneori pulverulente, dar alteori destul de voluminoase mai ales spre periferie.

Se pot observa celule rare, mai ales eozinofile, cu nuclei deformați, și după cît se pare, pe cale de dispariție.

Lobii, intermediar și nervos, nu apar pe secțiunile examinate.

Nr. 3. *Bos taurus,* 510 mm, 4 675 g. Organul este reprezentat prin numeroase eozinofile și prin mult mai puțin numeroase cromofobe ; acestea din urmă sînt dispuse mai ales la periferia secțiunii. Celulele sînt grupate în cordoane și în grămezi, printre care se observă numeroase sinusoide de formă circulară sau alungită și cu lumen variabil, dar adesea destul de important.

Corpul celular al eozinofilelor este în genere destul de bogat în protoplasmă, cu structură granuloasă, cu toate că această bogăție variază de la o celulă la alta.

Nucleii conțin un nucleol și granulații, în genere mici și mai de grabă puțin abundente. În anumite celule se observă ratatinarea, deformarea și omogeneizarea nucleilor.

Lîngă celulele puternic eozinofile, se observă altele a căror afinitate pentru această culoare este slabă. Afară de aceasta, este de remarcat că eozinofilia este mai netă decît a hematiilor care umplu sinusoidele, dar care au rămas incolore. Se observă și rare „grămezi nucleare".

Nucleii cromofobelor prezintă nucleoli mai mici și granulații de cromatină mai reduse ca volum și ca abundență, decît acelea a eozinofilelor.

Fanta hipofizară este strîmbă și închisă, pe alocuri. Lobul intermediar, ca și cel perituberian, este foarte dezvoltat, cu formații nodulare, rotunde sau alungite, despărțite

prin fascicule conjunctive. Protoplasma este de-abia colorabilă (roz-violaceu), de altfel destul de abundentă. Nucleii de formă rotundă-ovalară, conțin nucleoli și granulații fine de cromatină destul de abundente.

Lobul nervos prezintă nuclei numeroși și polimorfi (nevroglici) împrăștiați în țesutul nervos.

Nr. 4. *Bos taurus,* 570 mm, 6 450 g. Lobul anterior este alcătuit din celule așezate în cordoane sau în grămezi dese, printre care se găsesc împrăștiate numeroase sinusoide, cele mai multe cu lumen puțin accentuat, unele fiind însă mai dilatate. Forma lor este alungită, ovalară sau rotundă, ceea ce este datorit, în parte cel puțin, planului de secțiune. Cele mai multe celule sînt de tip eozinofil, cu corp celular destul de bogat în protoplasmă granuloasă și în nuclei sferici, cu unul, sau mai rar, doi nucleoli și cu granulații, în genere, puțin voluminoase și nu prea abundente. Același lucru pentru nucleii cromofobelor.

Lobul periinfundibular este alcătuit din numeroase celule vag stratificate (16—20 rînduri), sau mai rar dispuse în noduli. Această așezare este, în mare parte, întreruptă de vase largi, care conțin plasmă fără globule, așezate paralel cu suprafața lobului.

Celulele sînt de tip cromofob, cu protoplasmă puțin dezvoltată și cu nuclei rotunzi ovalari, sau de formă variabilă ce conțin granulații puțin voluminoase.

Nr. 5. *Bos taurus,* 780 mm, 15 400 g. Lobul anterior al hipofizei atrage imediat atenția, prin marea sa bogăție, în celule eozinofile, precum și prin abundența capilarelor sau, mai de grabă, a sinusoidelor dilatate. Dar se găsesc și destul de numeroase cromofobe, care predomină în anumite locuri, mai ales spre periferia organului. Celulele, în genere, sînt grupate sub formă de grămezi sau de cordoane. Protoplasma celulelor eozinofile, a căror formă este de obicei sferică, sau ovalară, uneori neregulat poliedrică, este destul de abundentă, fără ca să se poată totuși vorbi de hipertrofie. Este vorba de eozinofile granuloase, nucleii lor fiind, de cele mai multe ori, sferici. Se poate observa, în interiorul lor, un nucleol și granulații, nici prea numeroase, nici prea voluminoase și așezate cîteodată la periferie.

Protoplasma cromofobelor se distinge greu sau este de-abia vizibilă, căci nu este deloc colorată. Nucleii, de formă și dimensiuni variabile, conțin unul sau chiar doi nucleoli și granulații în genere puțin numeroase, dar adesea mai voluminoase decît cele din eozinofile. N-am observat decît rar diviziunea amitotică a acestor nuclei.

Sinusoidele sînt, în genere, goale și mărginite de un endoteliu.

Fanta care separă acest lob de cel intermediar este complet deschisă. Lobul intermediar este bine dezvoltat și alcătuit din mici cromofobe și chiar din eozinofile. Celulele sînt grupate în noduli, uneori foarte voluminoși (fig. 1). Protoplasma cromofobelor se distinge puțin, nucleul lor, de formă rotundă sau ovală, conține unul sau mai mulți nucleoli și granulații de formă și dimensiuni variabile. Am avut arareori impresia unor diviziuni amitotice ale acestor nuclei. Țesutul conjunctiv interstițial este vizibil, caracterizat mai ales prin nuclei alungiți.

Lobul nervos este caracterizat prin numărul mare de nuclei foarte polimorfi și cu granulații mai puțin numeroase și mai ales de dimensiuni mai reduse decît acelea ale lobului intermediar și anterior.

Nr. 6. Embrion de bivol, 295 mm, 1 190 g. Lobul anterior apare alcătuit din celule așezate în grămezi despărțite de țesutul conjunctiv, și din sinusoide, puțin dezvoltate, în genere.

Celulele sînt de tip cromofob. Corpul celular nu se distinge. Nucleii sînt sferici, veziculoși, destul de bogați în granulații, de dimensiuni variabile. Nucleolii sînt puțin voluminoși, astfel încît se poate face, de cele mai multe ori, o deosebire netă între ei și granulațiile de cromatină, în sensul strict al cuvîntului.

Limita dintre lobul intermediar și cel anterior este greu de stabilit, fanta hipofizară neexistînd de cît sub formă de urme.

Între lobul nervos și cel anterior se pot număra, în lobul intermediar, 16—18 celule în grosime. Nu este vorba, de altfel, de o stratificare regulată, ci mai mult de grămezi despărțite de țesut conjunctiv. Spre periferia organului, se observă noduli mult mai voluminoși.

Cele mai multe celule sînt de tip cromofob, foarte puține de tip cianofil, cu nucleu rotund sau de formă ovală, conținînd nucleoli și granulații fine de cromatină. În mod excepțional, aceste granulații par să formeze o placă ecuatorială (figură cariokinetică ?).

Lobul nervos, bine delimitat, este alcătuit din fascicule și din numeroși nuclei risipiți, polimorfi, rar rotunzi, de regulă alungiți și mai mult săraci în granulații de cromatină.

Nr. 7. Embrion de bivol, 455 mm, 3,570 g. Lobul anterior este alcătuit mai ales din cordoane celulare între care se observă foarte numeroasele sinusoide, cu lumenul de regulă relativ îngust. Celulele sînt de tip cromofob sau eozinofil, fin granuloase, cu protoplasma destul de dezvoltată. Nucleii acestor celule conțin 1—2 nucleoli precum și granulații puțin numeroase și în genere de dimensiuni mici. Proporția eozinofilelor și a cromofobelor poate fi considerată aproape egală.

Ultimele celule au corpul protoplasmatic mai redus, decît acel al eozinofilelor și în genere, puțin distinct. Și nucleii lor sînt, cele mai adesea ori, mai mici și cu granulații de cromatină puțin voluminoase.

Lobul intermediar este foarte dezvoltat. Am putut număra, în înălțime, în regiunile unde este dezvoltat la maximum, pînă la 100 de celule și acest număr pare depășit. Este vorba de mici celule cromofobe, așezate, adeseori, în formă de noduli. Nucleii lor sînt de asemenea, puțin voluminoși, ca și granulațiile lor de cromatină. Cît despre lobul nervos, el este alcătuit de fascicule de fibre și de numeroși nuclei nevroglici risipiți, și polimorfi.

Nr. 8. Embrion de bivol, 540 mm, 5 590 g. Nu posedăm, aici decît lobul anterior. El este alcătuit, ca și în cazul precedent, din eozinofile granuloase, destul de numeroase și nu prea voluminoase, precum și din cromofobe. Acestea din urmă au corpul celular în genere mai redus, cel puțin în anumite regiuni unde sînt predominante.

Nr. 9. Embrion de oaie, 26 mm, 3 g. Hipofiza se găsește într-un stadiu precoce de dezvoltare. Lobul anterior este reprezentat, pe secțiunea examinată, printr-o lungă formație tubulară terminată — în partea opusă lobului posterior — prin doi muguri plini. Mugurii proliferativi se observă și pe peretele superior și inferior a acestei formații tubulare.

Jos, deasupra durei mater, care învelește cartilajul din care va rezulta sfenoidul, se găsește un cordon foarte îngust, format din două straturi celulare și care par să aparțină viitorului lob anterior. Între acest cordon — destul de lung — și formațiunea tubulară superioară se găsesc patru alte secțiuni de muguri ai viitorului lob anterior, plini, netubulați. Dintre aceștia, mugurele care se află mai apropiat de formația tubulară superioară, dă două ramificații în fața celor doi muguri terminali ai acestei ultime formații despre care am amintit mai sus.

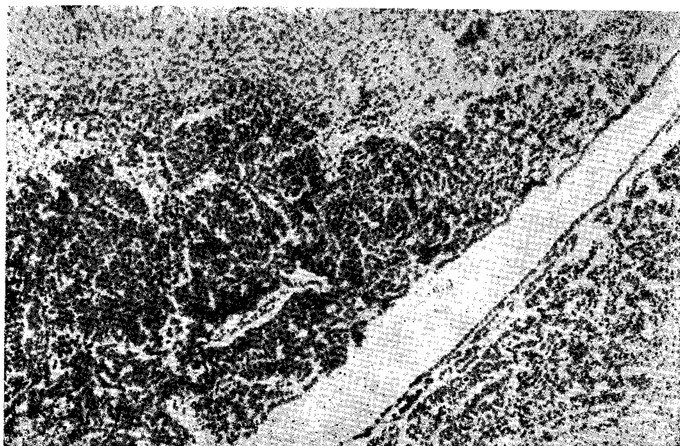


Fig. 1. Jos, lobul anterior, sus, lobul intermediar foarte dezvoltat şi cu formaţii nodulare; la mijloc fanta hipofizară.

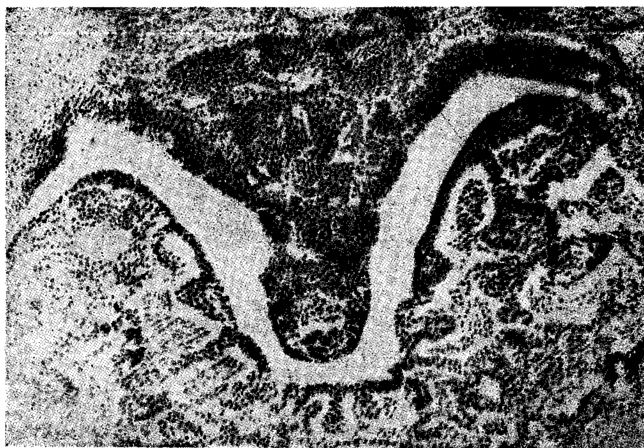


Fig. 2. Cu imersie, ţesutul lobului anterior apare alcătuit din nuclei sferici sau în formă ovalară cu nucleoli şi granulaţii de cromatică, cele mai multe de dimensiuni mici.

Secțiuni transversale ale formațiilor cordonale, pline sau aproape pline, se observă în partea inferioară (două lîngă extremitatea vecină a lobului posterior) a formațiunii tubulare superioare. Cea mai internă din aceste trei formații pare să aparțină infundibului.

Este verosimil ca un studiu al organului, pe secțiuni seriate, să fi arătat continuitatea diferitelor formațiuni între ele.

Ele sînt, cu toate acestea în genere, despărțite prin fascicule de țesut conjunctiv, care le înconjură, fără a veni în contact direct cu ele, lăsînd, pe toate părțile, un spațiu liber (pentru circulația limfatică ?) căptușit de celule endoteliale. Un mare spațiu (venă embrionară) și alte două mai mici se găsesc între formațiile lobului anterior (și intermediar ?) și lobul posterior, reprezentat pe secțiunea noastră, printr-o mare aglomerare de nuclei, așezați în spițe de roată, dar nu prea regulat. În jurul acestei regiuni se află o zonă, destul de mare, de substanță albă, a cărei porțiune periferică este aproape lipsită de nuclei.

Din punct de vedere microscopic, formațiunea tubulară este reprezentată prin 4—5 straturi de celule, neregulat așezate, dar numărul ca și neregularitatea dispoziției lor se mărește înspre regiunile proliferative. Nucleii acestor celule sînt, de cele mai multe ori, de formă ovală, cu nucleoli și granulații de dimensiuni variabile, adesea pulverulente și destul de numeroase. Același aspect au nucleii celorlalte formații, aparținînd, după noi, lobului anterior (și intermediar), inclusiv formația lungă inferioară cu două straturi de celule. Protoplasma celulelor este puțin distinctă în afara regiunii celei mai interne a straturilor și încă se poate discuta dacă nu este vorba de formațiuni sinciţiale.

Cît despre formațiunea, care pare să reprezinte o secțiune oblică a infundibulului, ea este alcătuită din 8—12 rînduri de celule, cu protoplasma vag cianofilă, de altfel ca cea a formațiunilor precedente. Corpul protoplasmic greu delimitabil, cu nuclei, sferici sau ovalari, puțin mai mici decît cei ai formațiunilor de lob glandular — în înțelesul strîmt al cuvîntului — și cu nucleoli foarte distincți. Nucleii sînt, de asemenea, mai clari și mai puțin bogați în cromatină, decît cei ai ultimului lob (a „adenohipofizei").

Formațiunea centrală a lobului nervos conține foarte numeroși nuclei, mai ales ovalari, cu nucleoli și cu numeroase granulații de cele mai multe ori pulverulente. Aceste celule sînt așezate, după loc, în 10—20 straturi celulare: număr ce l-am obținut prin numărarea nucleilor, căci corpul celulelor este greu delimitabil.

Nr. 10. Embrion de oaie, 38 mm, 5 g. Hipofiza se găsește într-un stadiu precoce de dezvoltare; pe secțiune se distinge ușor ce va aparține lobului anterior, celui intermediar, precum și recesului infundibular.

Fanta hipofizară este largă și are forma unui V, cu vîrful ciuntit și cele două ramuri larg deschise, privind în sus și înapoi.

Peretele antero-inferior al deschizăturii și mugurii săi multipli aparțin viitorului lob anterior. Acest perete este constituit din 3—4 straturi de celule, însă numărul acestora din urmă crește mult la nivelul mugurilor proliferativi. Aceștia înaintează sub formă de cordoane bistratificate sau de grămezi multicelulare, în jos și înainte, formînd astfel viitorul lob anterior. În spațiile care separă între ei, mugurii, se remarcă grămezi de celule conjunctive tinere, pe seama cărora se vor forma, desigur, vasele și țesutul interstițial al organului. Este de remarcat că, între grămezile de celule parenchimatoase, rămîne totdeauna un oarecare spațiu liber.

În general, lobul anterior este alcătuit din doi lobuli laterali, destul de voluminoşi, uniţi între ei printr-un pod median.

Lobul intermediar, reprezentat prin peretele postero-superior al fantei hipofizare, este alcătuit de 4—5 straturi celulare. Pe linia mediană, peretele posterior al fantei hipofizare formează un mugure lung, aproape plin, unde se găsesc, în mare parte reunite, cele două ramuri laterale a acestui perete-mugur. Acesta înaintează spre lobul anterior în dreptuhl punţii care uneşte cei doi lobuli ai acestuia din urmă. Destul de rar se observă şi o uşoară tendinţă proliferativă spre lobul posterior.

Lobul posterior a fost secţionat la nivelul recesului infundibular.

Celulele, care formează peretele acestuia din urmă, sînt aşezate în 8—15 straturi cu dispoziţie vag radiară, în jurul micii cavităţi centrale.

Cu imersie, ţesutul lobului anterior apare alcătuit din nuclei sferici (secţiune transversală ?) sau în formă ovalară cu nucleoli şi granulaţii de cromatină, cele mai multe de dimensiuni mici (fig. 2). Nucleii lobului intermediar sînt în general ovalari, de constituţie destul de apropiată cu cea a nucleilor lobului intermediar.

Cît despre nucleii lobului nervos, aceştia au în genere granulaţii pulverulente. Nu se disting corpuri celulare, bine precizate, pentru celulele diverşilor lobi.

Nr. 11. Embrion de porc, 6 mm, 0,015 g. Secţiune sagitală. Punga Rathke şi cea neurală sînt bine distincte şi individualizate, însă apropiate una de cealaltă. Cavităţile lor sînt libere.

Peretele pungii Rathke este alcătuit de 4—5 straturi de celule poligonale sau ovalare, cu protoplasmă puţin abundentă, slab eozinofilă. Nucleii, cu granulaţii de cromatină, au dimensiuni mici şi conţin 1 sau 2 nucleoli. În afară de aceasta, se observă celule rare, a căror nuclei sînt bogaţi în cromatină. Cariokinezele sînt numeroase.

Celulele peretelui pungii neurale sînt de asemenea sărace în protoplasmă. Nucleul lor este palid, cu cromatină pulverulentă şi cu nucleol excentric. În anumite regiuni au un aspect sinciţial. Nici o cariokineză.

Nr. 12. Embrion de porc, 33 mm, 3 g. Secţiune frontală. Acelaşi aspect al porţiunii nervoase ca şi în cazul precedent. Punga primitivă este prezentă, dar prezintă numeroase prelungiri tubulare. Printre ramificările acestora din urmă, se observă ţesut conjunctiv embrionar. Acelaşi aspect celular, ca şi în cazul precedent.

Nr. 13. Embrion de porc, 45 mm, 5 g. Secţiune frontală. Porţiunea neurală este alcătuită dintr-o cavitate centrală, căptuşită cu epiteliu ependimar (invaginaţia celui de-al 3-lea ventricul).

Porţiunea epitelială a hipofizei prezintă 3 resturi ale pungii primitive, precum şi numeroase cordoane compacte şi altele tubulare. Aspectul celulelor şi a nucleilor este acelaşi ca în cazul precedent. Dar protoplasma celulelor, mai ales a acelora care căptuşesc lumenul tubilor este mai abundentă. Coloraţia este roz palidă (eozină), fără granulaţii. Se observă, rar, celule cu protoplasma cromofobă precum şi celule mici cu nuclei bogaţi în cromatină care amintesc nucleii limfocitelor.

Nr. 14. Embrion de porc, 50 mm, 7,25 g. Secţiune sagitală. Porţiunea neurală se deosebeşte puţin de cea a cazului precedent. Porţiunea glandulară propriu-zisă, formată mai rar din tubi, prezintă acelaşi aspect citologic ca la embrionul de 45 mm de care am vorbit mai sus.

Nr. 15. Embrion de porc, 55 mm, 8,75 g. Secţiune frontală. Sudura între porţiunea neurală şi cea epitelială a hipofizei este realizată. Cavitatea pungii Rathke este

reprezentată printr-o fantă. Structura porțiunii neurale amintește pe cea observată la animal, în timpul vieții extrauterine. În tot cazul, în acest lob, nu se observă nici celule pigmentare, nici coloid sau infiltrație de celule bazofile.

Nr. 16. Embrion de porc, 135 mm, 125 g. Secțiune transversală a unui fragment de hipofiză. Se observă o fantă aproape lineară, care desparte porțiunea derivată din peretele anterior de porțiunea provenind din partea posterioară a pungii Rathke. Porțiunea neurală prezintă aceeași structură ca în cazul precedent. Porțiunea glandulară, aderentă lobului posterior, păstrează încă urme de structură tubulară. Se observă o oarecare infiltrație a lobului nervos. Pe suprafața, care privește fanta hipofizară, celulele au forma cilindrică. Protoplasma lor este colorată amfofil, iar nucleii sînt bogați în cromatină.

Zona intermediară este constituită. Lobul anterior este alcătuit din cordoane. Aspectul tubular a dispărut complet.

Protoplasma celulelor are grade diferite de eozinofilie. Celulele, cu această afinitate tinctorială, sînt de volum mic, mijlociu și mare și se întîlnesc pe toată suprafata secțiunii.

În afară de eozinofile, se obsearvă de asemenea celule cu protoplasmă amfofilă. Acestea din urmă sînt mai mici, au un mic conținut protoplasmatic și nuclei palizi

Nr. 17. Embrion de porc, 175 mm, 230 g. Secțiune frontală. Cele trei porțiuni nervoasă, intermediară și anterioară au aceeași structură, ca în cazul precedent.

Nr. 18. Făt de aceeași specie, 260 mm, 850 g. Secțiune frontală. Celulele sînt mai voluminoase ca în cazul precedent. Se observă celule eozinofile, mijlocii și mari, fără granulații precum și celule amfofile, nu constată însă cianofile caracteristice.

Nr. 19. Embrion de porc, 230 mm, 670 g. Lobul anterior este reprezentat prin celule eozinofile, destul de bogate în protoplasmă, precum și printr-un număr de cromofobe mici, cu protoplasmă puțin abundentă, sau cu corp protoplasmic destul de dezvoltat. Cromofobele sînt, în tot cazul, mult mai numeroase decît eozinofilele. În masa acestui lob se găsesc numeroase sinusoide. Fanta hipofizară este bine dezvoltată, largă. Lobul intermediar este constituit din 4—8 straturi de celule cromofobe. Spre extremitatea fantei, numărul acestora crește spre a se mări încă mai mult în straturile epiteliale perituberiane.

Lobul nervos este reprezentat prin fascicule de fibre nervoase și de numeroși nuclei polimorfi.

Nr. 20. Embrion de porc, 280 mm, 950 g. Lobul anterior este alcătuit, mai ales, din eozinofile negranuloase, care înconjură numeroase vase de dimensiuni variabile, cele mai multe de formă alungită și îngustă. În ansamblu, masa celulară prezintă o dispoziție reticulată. Protoplasma eozinofilelor, moderat abundentă, este destul de omogenă, iar nucleii sînt, de cele mai deseori de formă sferică, cu nucleoli și granulații de cromatină puțin voluminoși. Se observă și cromofobe, care în anumite regiuni sînt chiar predominante.

Se observă vase dilatate, pline cu sînge. Țesutul conjunctiv bine dezvoltat.

Se remarcă grămezi de nuclei, dar nu de celule bazofile sau de coloid.

Zona intermediară este alcătuită din 10—11 rînduri de celule cromofobe, sau vag eozinofile, cu nuclei veziculoși, fine granulații și nucleoli.

Se întîlnesc vase și în această zonă. Se observă, în aceeași regiune, formații acinoase sau pseudo-acinoase.

Lobul nervos este alcătuit din fascicule nervoase și din numeroși nuclei nevroglici, împrăștiați și polimorfi.

Fanta hipofizară nu se observă. Se remarcă un fragment al porțiunii tuberale a hipofizei, care păstrează încă structura în tuburi. În zona intermediară, se observă niște celule groase cu nuclei excentrici, săraci în cromatină, cu protoplasmă amfofilă.

Nr. 21. Făt de porc, 298 mm, 1 950 g. Secțiune frontală. Lobul nervos, porțiunea intermediară și cea anterioară prezintă aceeași structură ca și în cazul precedent.



Din descrierea de mai sus, rezultă că hipofiza bovideelor și a suideelor prezintă, de la o destul de precoce epocă a dezvoltării, semne de funcționare activă.

Celulele eozinofile, care sînt cele ce ne interesează mai mult, pentru moment, sînt prezente la bovidee în stadiul de 460 mm, 2 700 g, iar la suidee, la embrionii lungi de 45 mm, pentru o greutate de 5 g.

Aceste date ne duc spre concluzia că, începînd din acest stadiu, hipofiza conține celule active din punct de vedere al creșterii.

Este adevărat că s-a obiectat (Ancel și colaboratori) că hipofiza nu este necesară pentru dezvoltarea embrionară și fetală, ținînd seama că se poate distruge acest organ la embrioni (ceea ce s-a făcut la embrionii de iepure de casă și de pui de găină), sau că hipofiza poate lipsi la embrioni monstruoși, fără ca creșterea generală precum și acea a organelor să fie influențată, în mod important. Dar trebuie să ținem serios seama, credem noi, de intervenția hipofizei mamei.

Este chiar de gîndit, că aceasta din urmă intervine și în epoca vieții embrionare, în timpul căreia hipofiza fetală pare inactivă. Referitor la dezvoltarea păsărilor, este de asemenea de presupus, că oul trebuie să cuprindă nu numai enzime și vitamine, dar și o importantă rezervă de hormoni.

S-a afirmat, pe de altă parte, că placenta nu este permeabilă pentru hormoni, în timpul unei anumite faze a dezvoltării embrionului. Dar această afirmație este discutabilă și problema trebuie studiată în mod amănunțit pentru diferitele faze precum și în raport cu diferitele specii. Afară de aceasta, nu se pot trage concluzii din cele observate, cînd dezvoltarea se desfășoară în condiții normale, asupra celor ce se întîmplă în lipsa unei glande sau a unui hormon.

În primul caz, impermeabilitatea placentei față de hormonii materni, în timpul unei faze X a dezvoltării, ar putea reprezenta un mecanism de apărare a organismului pe cale de dezvoltare față de un exces hormonal. Însă, în lipsa hipofizei sau a tiroidei etc., condițiile de permeabilitate placentară ar putea fi modificate, astfel ca hormonii materni să pătrundă prin placentă, pentru a influența embrionul sau fetusul.

De asemenea, este locul să ne întrebăm dacă organul matern nu procură embrionului sau fătului, substanțe nutritive care au fost deja supuse influenței hormonilor și au fost elaborate, de aceștia din urmă, după nevoile organismului care se dezvoltă.

De altfel, mai multe fapte arată că hipofiza intervine în cursul sarcinii şi al dezvoltării fătului.

La animalele, la care ovulaţia nu are loc decît după împreunare (iepurile de casă, pisica), se pare că este vorba de un reflex genito-hipofizar, acest organ secretînd hormonul necesar pentru ovulaţie.

In literatură, am găsit datele următoare, în legătură cu subiectul ce ne interesează şi referitoare la speciile studiate de noi înşine.

Rumph şi Smith, la embrionul de porc de 14 cm lungime, au observat cîteva bazofile, dar nu încă cianofile. La embrionul de 16 cm se observă de asemenea cîteva eozinofile. Cianofile au fost de asemenea găsite de Nelson, la embrionul de porc, de 50—60 cm lungime. Este vorba de cianofile net granuloase. Numărul lor sporeşte la embrionii de 70—80 mm şi în acest stadiu se întîlnesc şi cîteva eozinofile. La embrionii lungi de 90—100 mm, numărul eozinofilelor sporeşte încă, dar numărul bazofilelor rămîne mai mare. In stadii ulterioare, 100—150 mm, cromofobele sînt în minoritate, numărul celor două tipuri de cromofile este sporit. La embrionii de 160—170 mm, se observă o nouă sporire a numărului de eozinofile şi aceasta mai ales în jumătatea posterioară a organului. Bazofilele au diminuat într-o oarecare măsură, iar cromofobele de asemenea, în înţelesul absolut şi relativ al cuvîntului. La embrionii de 180—210 mm, eozinofilele au sporit încă, pentru a ajunge, la embrionii de 220—290 mm să predomine, cu toate că numărul bazofilelor a sporit şi el, într-o mai mică măsură. Aproape de naştere, organul aminteşte pe cel din starea adultă. Aron (1929) găsise dimpotrivă mai întîi, apariţia eozinofilelor. După acelaşi autor, acelaşi lucru se observă şi la embrionul de *Bos taurus*. După Zimmermann (1931), cromofilele apar, la această specie, între a 3-a şi a $3^1/_2$-a lună a vieţii embrionare. Eozinofilele predominînd, la început, asupra bazofilelor.

Să notăm că Romeis, la un embrion de porc, lung de 93 mm, găseşte că bazofilele, granuloase sau nu, sînt mai numeroase decît eozinofilele.

In ceea ce priveşte embrionul uman, Hammar a găsit eozinofile la un embrion de 21 mm. Insă aceasta depinde de indivizi, căci aceste celule lipseau la embrioni de 22,2, 22,3 şi 22,4 mm. Dimpotrivă, din stadiul de 27 mm, prezenţa lor este constantă.

Insă, eozinofilele granuloase nu au fost observate de Hammar decît în stadiul de 33,4 mm, coloidul a fost notat de acelaşi autor la un embrion de 53,3 mm.

Cooper găseşte, pentru prima oară, eozinofile în cursul celei de a 3-a luni de viaţă embrionară, pentru a creşte apoi ca număr. Bazofilele, apar între $3^1/_2$ şi 4 luni, fiind mult mai rare decît eozinofilele.

Berblinger, Benda le observă la începutul lunii a 4-a, iar Brankehli în timpul lunii a 5-a.

La rîndul său, Krauss nu găseşte eozinofile decît în timpul celei de-a doua jumătăţi a sarcinii, pe cînd bazofilele apar de-abea la sfîrşitul sarcinii.

Benda ajunge la aceeaşi concluzie din punct de vedere al bazofilelor, pe cînd Berlinger nu le observă decît la nou-născut. Insă Brankehli le notează deja, în a 5-a lună a vieţii fetale.

Philipp observă eozinofilele, destul de timpuriu la embrionul uman şi numărul lor merge sporind pentru a fi destul de abundent la nou-născuţi în termen, cu toate că în mai mică cantitate decît celulele nediferenţiate. Cît despre bazofile, ele nu apar decît mai tîrziu şi în destul de mică cantitate. Ele sînt observate, în orice caz, la nou-născuţi în termen.

Rondmini găseşte primele eozinofile granuloase la embrionii de 5—6 cm pe cînd bazofilele apar la cei de 6—8 cm ; aceste celule devin mai numeroase, începînd de la lungimea de 36 cm.

Peter nu găseşte decît mici eozinofile la nou-născuţi, celulele fiind de altfel slab colorate. Bazofilele lipoide sînt absente sau sînt puţin numeroase. El a găsit, în afară de aceasta, mici concreţii calcare, care apoi dispar.

Romeis, după monografia căruia cităm faptele care preced, a găsit celule colorate cu eozină, în hipofiza unui embrion de 30 mm lungime, însă colorarea, după metoda Mann, sau Azan, sau cu roşu de fucsină pentru nuclei, arată că este vorba în realitate de celule bazofile.

Pe de altă parte, în cartea lui Miedham, referitoare la chimia embrionară, găsim citaţi pe Synder şi Divet, care au putut izola pituitrina hipofizei din embrionii de porc de 28 şi chiar de 15 mm.

Smith şi Dorzbach, care au izolat hormonul de creştere anterohipofizar, la embrionii de porc de 17 cm, şi acela al maturaţiei la embrionii de 8 cm.

La om substanţa vasopresoare nu a fost găsită decît cu începere de la a 6-a lună.

Astfel, după cum se vede, diferiţi hormoni există în hipofiza embrionilor sau fetuşilor.

O problemă interesantă de ridicat aci este aceea de a şti dacă structura funcţională a hipofizei embrionare se găseşte într-o oarecare relaţie cu aceea a glandei tiroide aşa fel, ca să se poată admite o acţiune stimulentă a primei, asupra dezvoltării celei de-a doua.

Nu ştim, în mod cert, care celule secretă hormonul hipofizar tireotrop. Pare că ar fi eozinofilele. Or, am văzut că eozinofilele sînt prezente în hipofiza embrionilor de porc din stadiul de 45 mm, iar la embrionii de *Bos taurus,* din stadiul de 460 mm.

Tiroida prezintă foliculi de coloid, din stadiul de 96 mm (porc), sau de 115 mm *(Bos taurus)* în speciile de care vorbim, iar vacuole de resorbţie, din stadiul de 165 mm (porc) sau 175 mm *(Bos taurus).*

Rezultă că, la embrionii de *Bos taurus,* tiroida se dezvoltă înaintea apariţiei celulelor eozinofile în hipofiză.

Dar admiţînd că hipofiza embrionului nu intervine în dezvoltarea tiroidei a acestuia din urmă, rolul celei materne rămîne totdeauna posibil şi chiar probabil.

La suidee, eozinofilele apar înaintea dezvoltării tiroidei. Însă, aici este locul să ţinem seama de posibilitatea, ca primele celule colorabile

cu eozină să fie, cu toate acestea, bazofile sau cianofile şi este locul să facem noi cercetări, înainte de a conchide în mod definitiv, aceasta cu atît mai mult cu cît, pe secţiunile noastre, colorarea cu eozină la porci n-a fost prea intensă, iar celulele au în genere un aspect omogen şi negranulos.

Celulele eozinofile cu granulaţii lipsesc, după Romeis, şi la embrionul de 34 mm. Acest autor nu găseşte, deasemenea, adevărate eozinofile, la embrionul de porc lung de 48 mm. Bazofilele, dimpotrivă, se observă în număr mic, este drept, în această fază embrionară.

In specia umană, am putut examina cu Aburel şi Ana Bogdan, hipofiza unui embrion de $4^1/_2$ luni şi a doi feţi de 8 şi $8^1/_2$ luni.

Pe cînd eozinofilele erau puţin numeroase, în primul caz, ele erau dimpotrivă mai abundente la fetusul de $8^1/_2$ luni şi la un făt în termen. La un alt embrion, de 4 luni, lipseau eozinofilele.

Să semnalăm, dimpotrivă, puternica dezvoltare a lobului intermediar, la embrionul de $4^1/_2$ luni, ceea ce duce la ideea unei participări accentuate a acestui organ, în timpul acestei epoci a vieţii.

Se ştie că acest lob intermediar regresează apoi, astfel că, de cele mai multe ori, lipseşte după naştere şi mai ales în stare adultă.

Vorbim evident tot de specia umană. Însă la bovidee, lobul intermediar este de asemenea foarte dezvoltat, în timpul unei anumite epoci şi către sfîrşitul sarcinii.

Această mare dezvoltare a lobului intermediar, în timpul vieţii intrauterine pare să indice şi o funcţie activă. Poate că, o asemenea funcţie să fie mai necesară în această epocă a vieţii, decît în cursul vieţii extrauterine.

Pe de altă parte, dezvoltarea lobului intermediar pare să aibă loc, după Blount, sub influenţa lobului nervos şi se datoreşte contactului direct cu acesta din urmă, care pare a face oficiu de organizator.

Acest oficiu ar putea să nu mai aibă loc, odată ce lobul intermediar este dezvoltat, iar lobul nervos a ajuns, el însuşi, la forma sa definitivă.

Este verosimil, în sfîrşit, că cele două ordine de fenomene sînt legate, din punct de vedere al necesităţilor funcţionale.

ИЗУЧЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ЗАРОДЫША И ПЛОДА СТРУКТУРА ГИПОФИЗА В ТЕЧЕНИЕ ВЫШЕУКАЗАННЫХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ

РЕЗЮМЕ

Во многих предыдущих работах автор настаивал на исключительном значении эндокриниых функций в период развития плода и зародыша.

Эта работа является серьезным вкладом в освещение данной проблемы. Автор изучал с гистологической точки зрения гипофиз зародышей

и плодов животных, взятых на бойне, а именно у быка, барана, свиньи и буйвола. Зародыши и секционные препараты фиксировались в формалине и окрашивались гематоксилин-эозином.

Из описания 21 гипофиза вытекает, что в этой железе у мелкого и крупного рогатого скота отмечаются гистологические признаки активной функции, начиная с раннего периода развития зародыша.

Эозинофильные клетки появляются у крупного рогатого скота в стадии, когда зародыши достигают 460 мм, 2700 г, а у мелкого рогатого скота — 45 мм, и, соответственно, 5 г.

Приведенные данные позволяют сделать заключение, что, начиная с этой стадии развития, в гипофизе появляется активно функционирующие клетки с точки зрения соматики. Затем автор обсуждает литературные данные, касающиеся этой проблемы и выдвигается вопрос о взаимоотношении между гипофизом и щитовидной железой в период развития животного.

Приводятся также данные, обнаруженные у одного зародыша и двух человеческих плодов.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Внизу — передняя доля; вверху — средняя весьма развитая часть железы с узелковыми образованиями; в середине — гипофизарная щель.

Рис. 2. — С применением иммерсии — ткань передней доли состоит из сферообразных или яйцевидных ядер с ядрышками и гранулами хроматина, в большинстве случаев весьма незначительного размера.

RECHERCHES SUR L'ENDOCRINOLOGIE DE LA VIE EMBRYONNAIRE ET FŒTALE. LA STRUCTURE DE L'HYPOPHYSE AU COURS DE CES PHASES DE DÉVELOPPEMENT

RÉSUMÉ

Dans plusieurs de ses travaux antérieurs, l'auteur a souligné l'importance des fonctions endocriniennes à la période de la vie embryonnaire et fœtale.

Ce travail apporte une contribution à cette conception. On y fait une étude histologique de l'hypophyse des embryons et des fœtus des animaux d'abattoir, tels que : Bœuf, Mouton, Porc et Bufle. Les embryons et les pièces ont été fixés au formol et colorés à l'hématoxyline-éosine.

Il résulte, de la description de 21 hypophyses, que, chez les bovidés et suinés, cette glande accuse les signes histologiques d'un fonctionnement actif, à partir d'une époque assez précoce du développement.

Les cellules éosinophiles apparaissent, chez les bovidés, au stade de 460 mm (2 700 g) et, chez les suinés, au stade de 45 mm (5 g).

Ces données mènent à la conclusion que, à partir de ce stade, l'hypophyse contient des cellules actives au point de vue de la croissance. L'auteur discute les données de la littérature relatives à cette question et pose le problème des relations qui existent entre l'hypophyse et la thyroïde, au cours du développement.

Des constatations faites sur un embryon et deux fœtus humains sont également exposées.

EXPLICATIONS DES FIGURES

Fig. 1. — En bas ; le lobe antérieur ; en haut, le lobe moyen, fort développé et avec des formations nodulaires ; au milieu : la fente hypophysaire.

Fig. 2. — Vu à l'immersion, le tissu du lobe antérieur apparaît formé par des noyaux sphériques ou de forme ovalaire, avec nucléoles et granulations de chromatine, la plupart de faibles dimensions.

BIBLIOGRAFIE

Ancel, *Sur le rôle de l'hypophise et de la thyroïde dans le développement embryonnaire des vertébrés amniotes. Colloque international tenu au Collège de France du 10 au 19 juin 1937. Les hormones sexuelles, Paris, Herman, 1937 ;*

— *La Tératogénèse expérimentale en face du problème des différenciations organiques. Problèmes physiopathologiques d'actualités,* Paris, Masson, 1939.

B. Romeis, *Innersekretorische Drüsen. II. Hypophyse,* în *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen,* Berlin, Springer, 1940.

C. I. Parhon et S. Atanasiu, *Recherches sur l'endocrinologie de la vie embryonnaire et fœtale. Sur la structure de la glande thyroïde pendant ces phases du développement.* Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1942, t. XXIV, nr. 5.

C. I. Parhon, Eug. Aburel et Ana Bogdan, *Recherches sur les glandes endocrines pendant la vie intrautérine chez l'homme.* Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1939, nr. 7—9.

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

ACȚIUNEA PROLACTINEI ASUPRA GLANDEI MAMARE ȘI ASUPRA ȚESUTULUI GRĂSOS LA COBAI *

Fiind preocupați în ultimul timp, de problema secreției gușii la porumbel, secreție denumită „laptele porumbelului", care servește în parte la nutriția puilor în dezvoltare, am întreprins o serie de experiențe, pentru a lămuri natura acestei secreții.

Pentru a rezolva însă problema pe bază experimentală, în legătură cu specificitatea hormonului lactotrop și pentru a aprofunda mecanismul de acțiune a acestui hormon asupra diverselor țesuturi am întreprins experiențele ce formează obiectul comunicării de față.

Precizăm că, pentru aceasta am ales ca animal de experiență cobaiul, care — deși nu este animalul de predilecție pentru studiul acțiunii prolactinei — este totuși recomandat pentru testarea hormonului lactotrop.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am folosit în experiență un lot de 6 cobai, în greutate medie de 300 g fiecare; dintre aceștia, 3 au fost tratați cu o doză totală de 0,75 mg lactoantin (prolactină Richter) pentru fiecare cobai; lactoantinul a fost administrat — sub formă de injecții perimamare — în țesutul celular subcutanat, alternativ în ambele părți, timp de 8 zile consecutiv.

Dintre cobaii tratați unul a fost mascul, iar ceilalți doi femele. Cobaii martori au fost, de asemenea, un mascul și două femele.

---

* În colaborare cu A. Babeș și I. Petrea. Comunicare prezentată la Institutul de endocrinologie „Prof. C. I. Parhon" al Academiei R.P.R. în ședința din 7 ianuarie 1956. Publicată în Com. Acad. R.P.R., 1956, t. VI, nr. 8.

Animalele au fost sacrificate imediat după ultima injecţie, adică în ziua a 9-a de la începutul experienţei. S-au prelevat glandele mamare cu ţesutul grăsos învecinat, precum şi gonadele.

REZULTATE

Examenul macroscopic al mamelelor extirpate arată o deosebire evidentă între masculi şi femele.

Glanda mamară la femele se prezintă ca două formaţiuni poligonale, ce se unesc pe linia mediană, de coloraţie albă-gălbuie. Volumul acestora este uşor mărit la animalele tratate cu lactoantin, faţă de acel al animalelor martore. La cobaiul mascul, injectat cu lactoantin, glanda mamară — redusă de volum — se prezintă ca un ţesut care nu se deosebeşte în mod evident de ţesuturile vecine şi nu prezintă variaţii în dimensiuni la animalul martor faţă de cel tratat.

În ceea ce priveşte ţesutul grăsos perimamar, acesta prezintă modificări însemnate între cobaii trataţi şi cei martori. Deosebirile au constat în modificări de volum, consistenţă şi culoare.

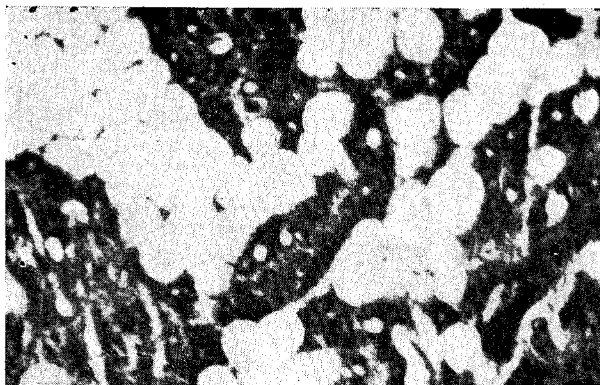
Menţionăm că ţesutul grăsos al regiunii mamare la cobaii martori este dispus sub forma unei benzi ce traversează regiunea corespunzătoare de jos în sus şi dorsal. Ea prezintă — la martor — un aspect gelatinos, de coloraţie albă-cenuşie, cu granulaţii miliare gălbui, diseminate pe toată întinderea benzii de ţesut grăsos.

La animalele femele tratate cu lactoantin, ţesutul grăsos se prezintă sub forma unor mase compacte, de mărimea unui ou de porumbel, de consistenţă fermă, coloraţie gălbuie, iar pe secţiune prezintă un aspect uniform slăninos. Dacă acesta este aspectul animalului femelă, cobaiul mascul, tratat cu lactoantin, prezintă un ţesut grăsos perimamar, abia perceptibil prin palpare.

Examenul microscopic. Glanda mamară, la cobaii trataţi cu lactoantin, prezintă acini de dimensiuni variabile. În afară de acinii mici, cu lumenul fără conţinut, care reprezintă o mică parte din numărul acinilor, cei mai mulţi sînt mari, cu lumenul dilatat şi cu un conţinut ce se colorează în mod uniform cu eozină. Cei mai mulţi păstrează forma rotundă, alţii însă prezintă un contur neregulat, cu peretele festonat. Epiteliul este aşezat pe un singur rînd, adesea turtit, alteori cubic sau chiar cilindric.

Ţesutul adipos este format din lobuli de dimensiuni variate, cei mai mulţi foarte mari şi separaţi între ei printr-un ţesut conjunctiv, pe alocuri abundent. Veziculele adipoase sînt destul de variate ca dimensiune, unele fiind mici, altele mult mai mari, avînd aspectul de elemente pline. Între alveole se găsesc aproape regulat elemente celulare care formează grupe mai mult sau mai puţin compacte şi întinse.

Peretele veziculelor adipoase este format dintr-un număr de elemente, care par să căptuşească suprafaţa lor internă. Ele formează cele mai deseori un strat celular continuu, alteori întrerupt. Excepţional, se mai găsesc celule cu un singur nucleu turtit, înconjurat de un strat



Flg. 1. Glandă mamară. Cobai ♀ martor. Se remarcă grupa de acini izolați prin țesut celulo-grăsos, obișnuit. Microfotografie. Col. H.E., oc. 10, ob. 3.

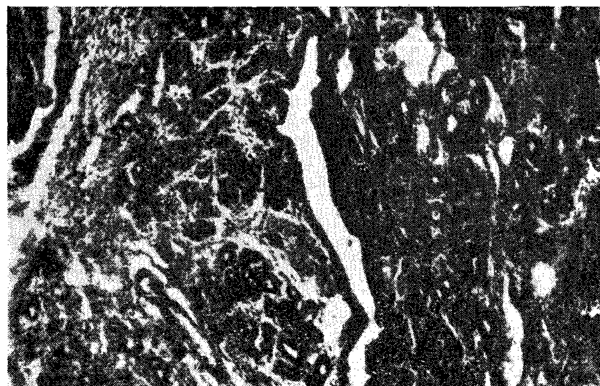


Fig. 2. Glandă mamară. Cobai ♀ injectat cu lactoantin. Hiperplazie glandulară masivă cu canale galactofore dilatate. Microfotografie. Col. H.E., oc. 10, ob. 3.



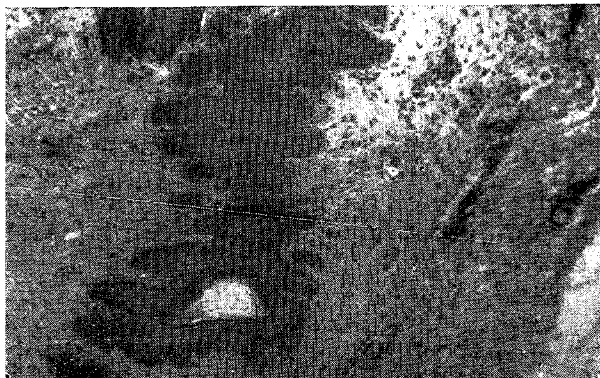


Fig. 7. Ţesut epitelial de acoperămînt, de la nivelul mamelonului. Cobai ♀ injectat cu lactoantin. Se remarcă un proces proliferativ pavimentos acantozic. Microfotografie. Col. H.E., oc. 10, ob. 3.

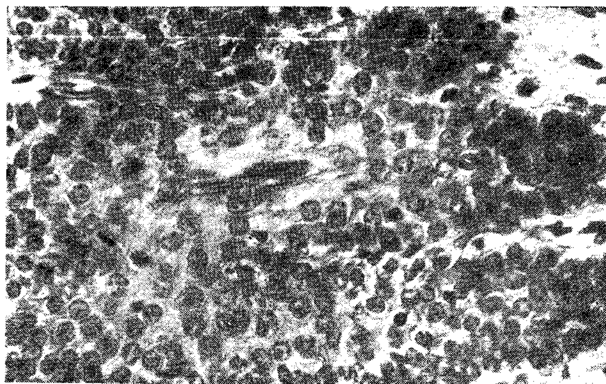


Fig. 8. Aceeaşi regiune ca în fig. 7. Detaliile la un măritor mai puternic. Microfotografie. Col. H.E., oc. 10, ob. 7.

mai mult sau mai puţin întins de protoplasmă, aşa cum se găseşte în celulele adipoase obişnuite la şobolani. Celulele care căptuşesc veziculele adipoase mai sus menţionate sînt turtite, rareori mai înalte sau rotunde şi sînt prevăzute cu un nucleu destul de variat ca dimensiuni şi formă. Unii nuclei sînt foarte mari, rotunzi sau alungiţi şi prezintă în corpul lor un număr de mici vacuole. Celulele din spaţiile interveziculare sînt polimorfe şi inegale. Ceea ce le caracterizează este, în special, aspectul protoplasmei, care apare fie înlocuită complet printr-o vacuolă, fie înlocuită printr-un număr variabil de mici vacuole.

Ţesutul conjunctiv care separă lobulii prezintă pe alocuri uşoară infiltraţie celulară şi o mare bogăţie de celule. Nucleii acestora sînt cei mai mulţi ovulari, atît în celulele conjunctive, cît şi în cele aflate în spaţiile interveziculare.

În cel de-al doilea caz tratat cu lactoantin, glanda mamară este formată din acini mici, uniformi, fără semne de secreţie.

Epiteliul de acoperămînt al tegumentelor de la nivelul mamelei este mult îngroşat, prezentînd pe alocuri prelungiri, dintre care unele pătrund destul de adînc şi pierd contactul cu epiteliul de suprafaţă. Acestea din urmă se prezintă sub formă de insule sau de cordoane, care pătrund în straturile profunde ale dermului. Ele sînt deseori mari şi neregulate, la periferie fiind formate din celule cu caracter bazal, iar în partea centrală din celule mari, poligonale, prevăzute cu punţile caracteristice, intercelulare. Pe alocuri, în partea centrală a insulelor epiteliale, se întîlnesc globi epiteliali.

La cobaiul mascul, tratat cu lactoantin, atît ţesutul mamar, cît şi cel grăsos nu prezintă deosebiri semnificative faţă de martor.



Din cele prezentate, rezultă că la cobai, prolactina exercită pe lîngă acţiunea stimulantă asupra acinilor glandei mamare, o acţiune proliferativă hiperplazică asupra ţesutului grăsos din jurul mamelei. Glanda prezintă macroscopic o creştere însemnată de volum a ţesutului grăsos, care ajunge la volumul unui ou de porumbel, în comparaţie cu cele observate la martori, la care ţesutul grăsos se prezintă ca o bandă îngustă, cu caracter gelatinos.

Microscopic se constată o înmulţire evidentă a veziculelor adipoase, care sînt de dimensiuni şi forme variate, căptuşite de un strat de celule continue, ceea ce demonstrează un proces proliferativ al celulelor adipoase adulte. Afară de aceasta, în spaţiile dintre celule, asistăm la formarea de noi celule adipoase tinere, de lipoblaste, în diferite grade de dezvoltare. Există deci un proces proliferativ care interesează atît celulele adipoase adulte, cît şi pe cele din spaţiile intercelulare, unde se formează celulele adipoase tinere.

În ceea ce priveşte originea acestora din urmă, ea poate fi atribuită fie proliferării celulelor mezenchimale — cu caracter embrionar — fie

proliferării celulelor de natură reticulo-endotelială. Noi înclinăm mai mult spre cea de-a doua posibilitate, avînd în vedere aspectul poliblastic al celulelor în chestiune.

În afară de acțiunea proliferativă asupra țesutului grăsos și a celulelor de origine a acestuia, a mai avut loc și un proces proliferativ la nivelul tegumentelor din regiunea mamară. Acest proces s-a manifestat printr-o îngroșare a epiteliului pavimentos și printr-un proces de acantoză, care merge pînă la formarea de cordoane și insule în profunzimea dermului, în care unele dintre aceste formațiuni au aspectul de globi epidermici.

Experimental, Moon și colaboratori (1950) au arătat că hormonul de creștere injectat la șobolan, zilnic, în doză de 0,4 mg, produce — după 485 de zile — în toate cazurile tratate, limfosarcoame polibronșice, tumori fibroase, fibroadenoame mamare și tumori solide ovariene. Se remarcă deci, capacitatea proliferativă a hormonilor hipofizari, care în cazul administrării hormonului de creștere au produs variate forme de tumori, iar în cazul prolactinei, utilizată de noi, o acțiune limitată, în special, la țesutul grăsos, la glanda mamară și la epiteliul pavimentos al tegumentelor din regiunea mamară. Este necesar să luăm în considerare, cu această ocazie, și faptul că datele clinice oferă unele tipuri de obezitate, în care patogenia hipofizară ocupă un loc important.

Pentru a reveni la punctul de plecare al acestei lucrări, rezultă că prolactina nu lucrează numai asupra acinilor mamari, determinînd secreția lactată, ci și asupra altor țesuturi, în special asupra celui grăsos și asupra epidermului. Argumentul, deci, pe care autorii s-au bazat pentru a afirma existența unei acțiuni strict specifice a prolactinei, nu poate fi valabil. Rămîne ca în cercetările ulterioare, bazați pe studiul histologic al gușii porumbelului în diferite faze de secreție, să precizăm contribuția diferitelor țesuturi care formează gușa porumbelului la procesul de așa-zisă secreție lactată.

În concluzie, administrarea lactoantinului la cobai produce, în afară de hiperplazia caracteristică a țesutului glandular, mamar, și o proliferare a epidermului ca și a țesutului grăsos din această regiune.

Procesul proliferativ epidermic, din regiunea mamară, s-ar manifesta printr-o îngroșare a acestuia, cu un proces de acantoză, care merge pînă la formarea de cordoane și insule în profunzimea dermului, în care unele iau aspectul de globi epidermici.

Cît despre țesutul grăsos, am remarcat o hiperplazie intensă, care, macroscopic, reprezenta adevărate tumori slăninoase de dimensiunea unui ou de porumbel; acestea se prezentau microscopic alcătuite din foarte numeroase celule adipoase adulte și tinere, cele din urmă fiind rezultate din celulele interveziculare și avînd o origine probabil reticulo-endotelială, datorită aspectului lor poliblastic.

Infirmăm, prin constatările noastre acțiunea strict specifică a prolactinei asupra glandei mamare.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛАКТИНА НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ И ЖИРОВУЮ ТКАНЬ МОРСКИХ СВИНОК

РЕЗЮМЕ

Введение пролактина морским свинкам вызывает, кроме характерной гиперплазии железистой ткани груди, разрастание эпидермиса с последующим развитием жировой ткани вышеуказанной области. Пролиферативный эпидермический процесс области молочной железы заключается в утолщении эпидермиса с акантозом, достигающим аспекта эпидермических глыбок. Что касается жировой ткани этой области, отмечается интенсивная гиперплазия, макроскопически достигающая образования настоящих жировых опухолей размером в голубиное яйцо. При микроскопическом исследовании в этих опухолях отмечается значительное число взрослых и молодых жировых клеток. Эти клетки, как показывает их полибластический аспект, ведут свое начало от интервезикулярных клеток ретикуло-эндотелиального происхождения. Авторы оспаривают в этой работе специфическое действие пролактина на железистую ткань грудной железы.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Молочная железа. Морская свинка-самка (контроль). Отмечается группа изолированных ацинозных образований, расположенных в обыкновенной жировой клетчатке. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. об. 3.

Рис 2. — Молочная железа. Морская свинка-самка, которой инъецировался лактоантин. Массивная железистая гиперплазия с расширенными молочными ходами. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 3.

Рис. 3. — Жировая клетчатка, расположенная вокруг молочной железы. Морская свинка-самка (контроль). Отмечается характерная тонкая сеть. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 3.

Рис. 4. — Жировая клетчатка, расположенная около молочной железы. Морская свинка-самка инъецированная лактоантином. Срез на уровне опухоли. Отмечается жировой пузырек, вокруг которого располагается весьма богатая липобластическая ткань. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 3.

Рис. 5 и 6. — Тот же случай, что и на рис. 4. Клеточные детали при более сильном увеличении. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 7.

Рис. 7. — Покровная эпителиальная ткань на уровне соска. Морская свинка-самка инъецированная лактоантином. Отмечается акантозно-плоскоклеточный пролиферативный процесс. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 3.

Рис. 8. — Та же область, что и на рис. 7. Некоторые детали при более сильном увеличении. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 7.

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LA GLANDE MAMMAIRE ET SUR LE TISSU ADIPEUX DU COBAYE

RÉSUMÉ

L'administration de prolactine au Cobaye provoque, outre l'hyperplasie caractéristique du tissu glandulaire mammaire, une prolifération de l'épiderme et un développement du tissu adipeux de cette région. Le processus de prolifération épidermique de la région mammaire se traduit par un épaississement de l'épiderme, à acanthose, allant jusqu'à l'aspect de globes épidermiques. En ce qui concerne le tissu adipeux de cette région, on constate une hyperplasie intense, qui va jusqu'à la formation de véritable tumeurs lardacées macroscopiques, de la taille d'un œuf de pigeon. L'examen microscopique révèle que ces tumeurs sont constituées par un grand nombre de cellules adipeuses, adultes et jeunes. Ces cellules se sont développées à partir de cellules intervésiculaires et ont une origine réticulo-endothéliale, ainsi qu'en témoigne leur aspect polyblastique.

Cette étude des auteurs infirme la conception d'une action strictement spécifique de la prolactine sur le tissu de la glande mammaire.

EXPLICATIONS DES FIGURES

Fig. 1. — Glande mammaire. Cobaye ♀, témoin. On remarque le groupe d'acini, isolés par du tissu cellulo-graisseux habituel. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 3.

Fig. 2. — Glande mammaire. Cobaye ♀ ayant reçu des injections de Lactoantin. Hyperplasie glandulaire massive, avec dilatation des canaux galactophores. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 3.

Fig. 3. — Tissu cellulo-graisseux périmammaire. Cobaye ♀ témoin. On remarque le réseau caractéristique, fin. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 3.

Fig. 4. — Tissu cellulo-graisseux périmammaire. Cobaye ♀ ayant reçu des injections de Lactoantin. Coupe au niveau de la tumeur. On remarque les vésicules adipeuses, entourées de tissu lipoblastique fort riche. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 3.

Fig. 5. et 6. — Même cas que précédemment. Détails cellulaires, à un plus fort grossissement. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 7.

Fig. 7. — Tissu épithélial superficiel, prélevé au niveau du mamelon. Cobaye ♀ ayant reçu des injections de Lactoantin. On remarque un processus de prolifération pavimenteuse avec acanthose. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob.3.

Fig. 8. — Même région qu'à la figure 7. Détails, à un plus fort grossissement. Microphotographie; col. H.E.; oc. 10, ob. 7.

ACȚIUNEA PROLACTINEI ASUPRA STRUCTURII GUȘII ȘI OVARULUI LA PORUMBEL *

Intr-o lucrare anterioară am studiat acțiunea prolactinei asupra țesutului adipos și a mamelei la cobai. Avînd în vedere că porumbelul este animalul de selecție pentru cercetările experimentale privitoare la acțiunea prolactinei, am studiat acțiunea acestei substanțe asupra structurii gușii la porumbel.

Cercetările noastre sînt făcute nu numai în scopul de a descrie aspecte histologice care se găsesc în gușa porumbelului după administrarea prolactinei, dar și în vederea clarificării mecanismului de acțiune a acestui hormon, precum și pentru lămurirea problemei specificității hormonului în chestiune.

MATERIAL ȘI METODA

Experiențele au fost făcute pe opt porumbei adulți, de aceeași greutate, masculi și femele. Patru porumbei au fost injectați, fiecare cu o doză totală de 1,50 mg prolactină, administrată pe cale subcutană; s-au practicat 8 injecții în țesutul subcutanat de la nivelul gușii; ceilalți patru porumbei — dintre care doi au fost injectați subcutanat, în peretele gușii, cu apă distilată, iar doi nu au suferit nici un tratament — au servit de martori.

După opt zile, animalele au fost sacrificate; s-a extirpat gușa în întregime și apoi — după ce a fost spălată — s-a fixat în fixatorul Susa. De asemenea, s-au recoltat gonadele atît la porumbeii masculi, cît și la femele.

---

* In colaborare cu A. Babeș și I. Petrea. Comunicare prezentată în ședința din 10 martie 1956. Publicată în Com. Acad. R.P.R., 1956, t. VI, nr. 8.

REZULTATUL EXPERIENȚELOR

La examenul microscopic al gușii, am constatat că toți porumbeii injectați cu prolactină prezentau — față de animalele martore — o îngroșare însemnată a peretului gușii; ea era mult mai pronunțată la femelă decît la mascul.

Examenul microscopic ne-a arătat că la toate animalele injectate s-au produs modificări însemnate în structura gușii, interesînd atît mucoasa, cît și tegumentele de la acest nivel.

Tegumentele porumbeilor martori prezintă formațiuni papilare, de lungimi variate și de grosimi destul de egale: unele sînt simple, altele ramificate și delimitează înfundături ale epidermului, corespunzînd implantării penelor.

Formațiunile papilare sînt subțiri și sînt constituite dintr-un epiteliu de acoperire și un ax conjunctivo-vascular. Epiteliul de acoperire este pavimentos și este format dintr-un număr mic de straturi, cu cornificarea celor superficiale; axul conjunctivo-vascular este subțire și constituit dintr-un țesut conjunctiv lax, bogat în vase.

La animalele injectate cu prolactină, se constată o îngroșare remarcabilă a papilelor pielii. Ele ajung pînă la de zece ori grosimea papilelor de la animalele martore. Hipertrofia privește, îndeosebi, axul conjunctivo-vascular. Ea este datorită mai ales apariției într-o proporție însemnată a celulelor adipoase, care formează cea mai mare parte a țesutului ce constituie axul papilelor.

La examenul microscopic al mucoasei gușii, la animalele martore, se constată că ea este acoperită de un epiteliu pavimentos stratificat, mult mai gros decît acel al tegumentelor și foarte ondulat, formînd adevărate cute ale mucoasei. Acest epiteliu este constituit din numeroase straturi, cu bazală subțire și cu stratul malpighian foarte gros și cu straturile superficiale cornificate (fig. 1 și 2).

În submucoasă, pe o oarecare întindere, se găsesc un număr de formațiuni glandulare dispuse sub formă de lobuli bine delimitați de o capsulă conjunctivă subțire. Acești lobuli sînt constituiți din formațiuni tubulare căptușite de un epiteliu cilindric, cu caracter mucos, dispus pe un singur rînd.

La animalele injectate, epiteliul de acoperămînt este sensibil îngroșat, cutele fiind separate prin adîncituri profunde. Ceea ce deosebește însă — în mod evident și caracteristic — epiteliul de acoperămînt al mucoasei animalelor martore de acela al animalelor injectate, este structura acestui epiteliu. Într-adevăr, chiar la un obiectiv mic se recunoaște, la animalele injectate, un strat epitelial situat imediat sub stratul cornos, care lipsește cu desăvîrșire la animalele martore. Stratul acesta se caracterizează prin paliditatea lui și, prin aceasta, epiteliul porumbeilor martori contrastează, în mod evident, cu acel al animalelor injectate (fig. 3). La un obiectiv mai puternic (fig. 4) se constată că stratul acesta este constituit din cîteva rînduri de celule de dimensiuni variate, dintre care unele foarte mari; cele mai multe sînt de formă poligonală,

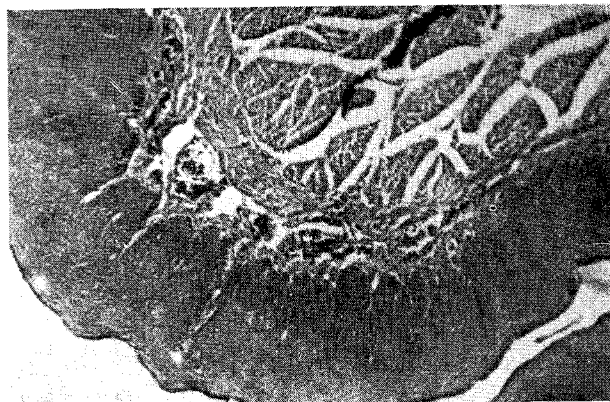


Fig. 1. Porumbel martor femelă. Mucoasa guşii. Se remarcă grosimea şi distribuţia acesteia. Microfotografie, 30 × 10. Coloraţie hematoxilină-eozină.

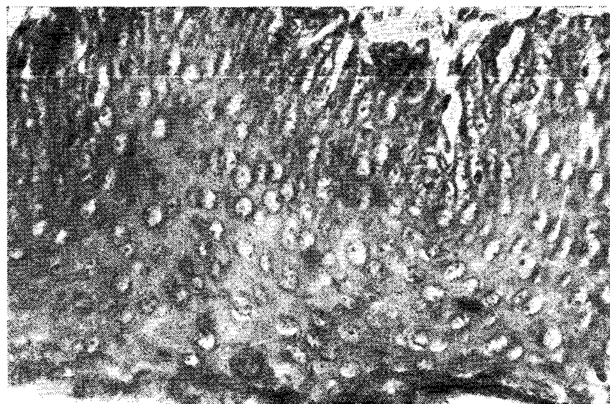


Fig. 2. Acelaşi caz. Mucoasa guşii alcătuită exclusiv din celule pavimentoase mai dense în regiunea stratului generator bazal. Microfotografie, 40 × 10. Coloraţie hematoxilină-eozină.



Fig. 7. — Porumbel injectat cu prolactină. Ovar. La centru, un folicul cu atrezie intensă. Microfotografie, 30 × 40. Colorație hematoxilină-eozină.

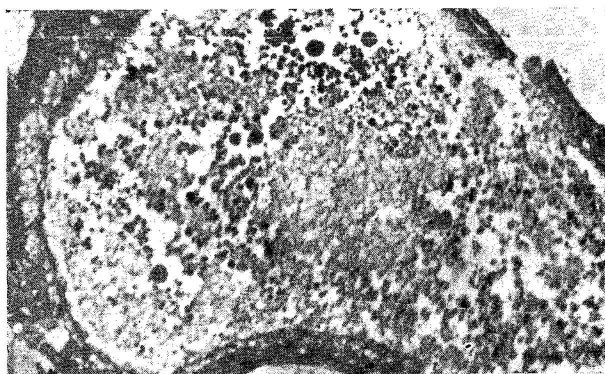


Fig. 8. — Acelaşi caz ca în figura 7. Ovar. Detalii la un măritor mai puternic; se remarcă. un proces atretic. Microfotografie, 40 × 10. Colorație hematoxilină-eozină.

sau sînt rotunjite şi bine delimitate; protoplasma este foarte palid colorată în peparatele colorate cu hematoxilină-eozină şi conţine numeroase vacuole foarte mici, greu de distins. Nucleul este central, rotund, sărac în cromatină.

Aspectul acestor celule este foarte asemănător cu acela al celulelor care constituie glandele sebacee.

Stratul în chestiune formează aproximativ o treime din grosimea epiteliului de acoperire al mucoasei.

În ceea ce priveşte ovarele animalelor aflate în experienţă, există o deosebire evidentă între animalele injectate cu prolactină şi cele martore.

Ovarele animalelor martore (fig. 5 şi 6) conţin numeroşi foliculi în diferite grade de dezvoltare şi cu elementele constitutive integre. Spre deosebire de acestea, ovarele animalelor injectate cu prolactină prezintă numeroşi foliculi, în grade deosebite de atrezie (fig. 7 şi 8).

Astfel, toţi foliculii ajunşi la o anumită dezvoltare, suferă procesul de atrezie — de la atrezie incipientă cu degenerescenţa vitelusului, pînă la atrezia totală, cu degenerescenţa vitelusului, a nucleului şi cu încărcarea cu grăsime a stratului granulos.

★

Din cele de mai sus, rezultă că porumbeii injectaţi local cu prolactină — sub pielea de la nivelul guşii — prezintă modificări evidente şi caracteristice. Modificările nu privesc un anumit strat sau ţesut, ci ele ating atît mucoasa, cît şi tegumentele de la nivelul guşii. Astfel, papilele pielii sînt îngroşate, atingînd pînă la de zece ori grosimea papilelor animalelor martore; îngroşarea atinge mai puţin epiteliul de acoperire al pielii decît ţesutul conjunctiv al axei papilelor; îndeosebi, se remarcă o abundenţă de celule adipoase.

În ceea ce priveşte epiteliul mucoasei, în afară de îngroşarea apreciabilă, este caracteristică apariţia unui strat care lipseşte cu totul la animalele martore. El este situat imediat sub stratul cornos şi este format din celule care au o structură cu totul asemănătoare celor ce formează glandele sebacee şi care — ca şi acestea din urmă — suferă o descuamare, funcţionînd deci ca o glandă holocrină. Deşi, nu s-a putut executa o coloraţie pentru grăsimi, aspectul microscopic al acestora — cu totul asemănător celui al celulelor sebacee — ne permite să le asimilăm celor sebacee.

Cele arătate mai sus dovedesc că prolactina intervine în producerea modificărilor survenite în guşa porumbelului.

Rămîne însă de demonstrat, în primul rînd, că această substanţă denumită prolactină — şi care se extrage din lobul anterior al hipofizei — conţine un hormon particular, deosebit de ceilalţi hormoni hipofizari.

Putem afirma că această substanţă are — pe lîngă o acţiune de stimulare a secreţiei glandei mamare — şi o acţiune asupra ţesutului adipos şi a metabolismului grăsimilor, manifestîndu-se la cobai şi la porumbel, atît prin proliferarea ţesutului adipos, cît şi printr-o depunere

de grăsimi cu totul neobişnuită. La nivelul guşii porumbelului, această acţiune se manifestă şi prin prezenţa de grăsimi în celulele ce formează unele straturi ale epiteliului pavimentos al mucoasei guşii. Prin acest proces, celulele în chestiune capătă structura celulelor ce formează glandele sebacee, funcţionînd în felul unei glande holocrine.

Rămîne de discutat mecanismul de acţiune a acestui hormon hipofizar.

Lucrează el direct asupra mamelei mamiferelor, precum şi asupra ţesuturilor care suferă modificările menţionate mai sus sau lucrează prin intermediul altui organ cu secreţie internă ?

Întrucît în experienţele noastre am constatat modificări nete şi caracteristice ale ovarelor la femelele injectate — modificări care lipsesc la cele martore — vom lua în discuţie numai chestiunea rolului ovarului în modificările ce ne preocupă ; mai precis, vom pune chestiunea dacă hormonul hipofizar în chestiune nu lucrează prin intermediul ovarului.

Aspectul modificărilor ovarului la animalele injectate constînd în existenţa a numeroşi foliculi atretici — foliculi ce lipsesc la animalele martore — ne îndreptăţeşte să presupunem că ele nu sînt străine de cele descrise la nivelul guşii porumbelului. Pentru moment, vom emite numai ipoteza că hipofiza secretă un hormon, pe care l-am putea numi hormon atretogen, căruia i se datoreşte atrezia foliculilor; aceşti foliculi atretici ar acţiona — prin secreţiile lor — asupra mamelei, stimulînd secreţia lactată şi asupra guşii porumbelului, producînd modificările descrise mai sus.

Rămîne ca într-o comunicare ulterioară să aprofundăm acest aspect al problemei.

CONCLUZII

Hormonul hipofizar denumit prolactină sau hormon lactogen exercită asupra guşii porumbelului o acţiune proliferativă şi determină o depunere de substanţe grase, atît în formaţiunile papilare ale pielii de la nivelul guşii, cît şi în epiteliul pavimentos al mucoasei acesteia.

Depunerea de grăsimi la nivelul epiteliului pavimentos al mucoasei are loc în stratul imediat subiacent stratului cornos ; prin aceasta, celulele ce formează stratul epitelial în chestiune capătă caracterele morfologice ale celulelor glandelor sebacee şi funcţionează întocmai ca acestea, avînd o secreţie holocrină.

Prolactina îşi exercită acţiunea nu numai asupra glandei mamare, la mamifere, stimulîndu-le secreţia, ci şi asupra ţesutului adipos şi a epiteliului pavimentos al guşii porumbelului.

Acţiunea prolactinei este departe de a fi electivă pentru glanda mamară.

Prolactina îşi exercită acţiunea asupra secreţiei lactate la mamifere şi asupra guşii porumbelului, după toate probabilităţile, prin intermediul ovarului.

În cazurile noastre, am constatat la animalele injectate cu prolactină, o atrezie a foliculilor care au ajuns la un anumit grad de dezvoltare, atrezie care lipseşte cu desăvîrşire la animalele martore.

Pentru moment, emitem numai ipoteza că hipofiza secretă un hormon, care l-am putea denumi atretogen, căruia i se datoreşte atrezia foliculilor ovarieni şi că aceşti foliculi atretici ar acţiona — prin secreţiile lor — asupra guşii porumbelului, producînd modificările descrise aici.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛАКТИНА НА СТРУКТУРУ ЗОБА И ЯИЧНИКА У ГОЛУБЯ

РЕЗЮМЕ

Общая доза 1,50 мг пролактина вызывает пролиферативный процесс на уровне зоба голубя и отложение жировых веществ в папиллярных образованиях кожи зоба, как и в плоско-клеточном эпителии слизистой зоба.

Под влиянием пролактина клетки, образующие подроговой слой эпителия слизистой зоба, нагружаются жировыми веществами и посредством того же холоксинового механизма, характерного для жировых желез, приводят к процессу шелушения. Смесь этих клеток с пищевыми веществами и секрецией желез слизистой оболочки зоба, вызывает появление так называемого «голубиного молока».

В той же дозе пролактин вызывает также атрезию фолликулов яичника при достижении ими известной степени развития.

Авторы предполагают, что пролактин является деструктивным гормоном, выделяемым гипофизом. Благодаря этому гормону происходит, по-видимому, атрезия фолликулов, которые в свою очередь воздействуют внутрисекреторным путем на зоб голубя, вызывая вышеуказанные изменения.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Голубь-самка (контроль). Слизистая оболочка зоба. Отмечается толщина и распределение последней. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 30 × 10.

Рис. 2. — Тот же случай. Слизистая оболочка зоба составлена исключительно из плоских клеток, расположенных более компактно на уровне базального зародышевого слоя, Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 40 × 10.

Рис. 3. — Голубь-самка, подверженный лечению пролаксином. В слизистой оболочке зоба отмечается близко расположенный к просвету компактный слой эпителиальных клеток с потерей тинкториальных свойств. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 30 × 10.

Рис. 4. — Тот же случай, что и на рис. 3. Вздутые поверхностные клетки с бледно-окрашенной цитоплазмой, с многочисленной микрозернистостью, что по своему аспекту напоминает клетки жировых желез. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 40 × 10.

Рис. 5. — Голубь (контроль). Яичник. Отмечаются фолликулы с функциональной целостностью. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 30 × 10.

Рис. 6. — Голубь (контроль). Яичник. Некоторые детали при более сильном увеличении. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 40 × 10.

Рис. 7. — Голубь, инъецированный пролактином. Яичник. В центре отмечается фолликул с процессом интенсивной атрезии. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 30 × 40.

Рис. 8. — Тот же случай, что и на рис. 7. Яичник. Некоторые детали при более сильном увеличении. Отмечается процесс атрезии. Микрофото. Окраска гематоксилин-эозин, 40 × 10.

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LA STRUCTURE DU JABOT ET DE L'OVAIRE DU PIGEON

RÉSUMÉ

Une dose totale de 1,50 mg de prolactine détermine, chez le Pigeon, une prolifération du jabot et un dépôt de substances grasses dans les formations papillaires de la peau, à ce niveau, ainsi que dans l'épithélium pavimenteux de la muqueuse du jabot.

Sous l'influence de la prolactine, les cellules qui forment la couche subcornée de l'épithélium de la muqueuse du jabot se chargent de graisse et, par le même mécanisme holocrine — caractéristique des glandes sébacées —, elles se desquament. Le mélange de ces cellules avec les aliments et avec la sécrétion des glandes de la muqueuse du jabot constitue ce que l'on appelle le «lait de pigeon».

A la même dose, la prolactine provoque également une atrésie des follicules ovariens qui ont atteint un certain degré de développement.

De l'avis des auteurs, la prolactine serait une hormone atrétogène, sécrétée par l'hypophyse. A cette hormone serait donc due l'atrésie des follicules, qui exerceraient, à leur tour, par la voie de la sécrétion interne, une action sur le jabot du pigeon, déterminant les modifications signalées ci-dessus.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Pigeon ♀ témoin. Muqueuse du jabot. On en remarque l'épaisseur et la répartition. Microphotographie; coloration à l'hématoxyline-éosine; 30 × 10.

Fig. 2. — Même oiseau. La muqueuse du jabot est exclusivement constituée de cellules pavimenteuses, plus denses dans la région de la couche génératrice basale. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 40 × 10.

Fig. 3. — Pigeon ♀ traité à la prolactine. La muqueuse du jabot offre, vers la lumière de l'orifice, une couche compacte de cellules épithéliales, qui perdent leurs caractères de coloration. Microphotographie; coc. héma toxylineéosine; 30×10.

Fig. 4.—Même oiseau qu'à la figure 3. Les cellules superficielles sont ballonnées; leur cytoplasma est faiblement coloré, avec de nombreuses microgranulations; l'aspect en est semblable à celui de certaines cellules qui constituent la glande sébacée. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 40 × 10.

Fig. 5.—Pigeon ♀ témoin. Ovaire. On remarque l'intégrité fonctionnelle des follicules. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 30 × 10.

Fig. 6.—Pigeon ♀ témoin. Ovaire. Détails vus à un plus fort grossissement. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 40 × 10.

Fig. 7.— Pigeon ♀ ayant subi des injections de prolactine. Ovaire. Au centre, follicule présentant une atrésie intense. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 30 × 40.

Fig. 8.—Même oiseau qu'à la figure 7. Ovaire. Détails vus à un plus fort grossissement. On remarque un processus atrésique. Microphotographie; col. hématoxyline-éosine; 40 × 10.

STUDII ȘI OBSERVAȚII CLINICE

CONTRIBUȚII LA STUDIUL AGROMEGALIEI *

Studiul acromegaliei nu datează decît de puțin timp. In 1886 Pierre Marie, cu remarcabilul său simț clinic, a știut să distingă în acea hipertrofie bizară, în care cei mai mulți autori nu vedeau decît o simplă curiozitate, o adevărată entitate morbidă, dîndu-i un nume și o descriere magistrală, atît din punct de vedere clinic cît și patogenetic. Cu drept cuvînt deci i s-a mai dat ulterior acromegaliei și numele de boala lui Pierre Marie.

Deși numărul lucrărilor publicate de la 1886 încoace este considerabil, totuși studiul problemei este încă departe de a fi epuizat. Fiecare caz merită a fi studiat cu atenție, căci precum vom vedea, această boală ridică probleme interesînd foarte mult atît pe medici cît și pe fiziologi.

Avînd ocazia de a interna, de curînd, în Spitalul „Rallet", în serviciul unuia dintre noi, un caz de acromegalie și de a observa cîteva fapte de oarecare importanță, credem folositor să publicăm observația acestui bolnav precum și cele constatate.

Este vorba de un țăran de 45 de ani, în ale cărui antecedente ereditare găsim că mama sa a sucombat în urma unei afecțiuni caracterizată printr-o tetraplegie. Probabil deci în urma unei polinevrite sau a unei boli a măduvei spinării. Tatăl trăiește și este sănătos. Mai are un frate și o soră de asemenea sănătoși.

A suferit în copilărie de malarie. In urmă cu 15 ani ar fi suferit de febră tifoidă, ceea ce l-a ținut la pat și în casă timp de 8 luni. Cînd s-a însănătoșit a observat că încălțămintea veche i-a devenit strîmtă. Trei ani după aceea suferă de o diaree sanghinolentă, care durează și ea aproape 3 luni. După spusele bolnavului această din urmă afecțiune i-ar fi grăbit mersul vechii sale boli și cei din jur erau foarte surprinși de proporțiile ce a luat. Acum un an, în timpul verii, a suferit de dureri în genunchi, în coapse și în regiunea lombară. Nu s-a cîntărit decît o singură dată, cu 8 ani înainte de a intra în spital și atunci a avut 112 kg (îmbrăcat fiind cu haine de iarnă ; bolnavul apreciază cam la 12 kg greutatea acestora).

---

* In colaborare cu M. Goldștein. Publicat în Spitalul, 1903, nr. 6.

Starea actuală. Privind bolnavul, primul lucru care te izbeşte este dimensiunea exagerată a feţei şi a membrelor. Nasul este mărit în toate dimensiunile, mai cu seamă în cel longitudinal. Bolnavul prezintă un prognatism pronunţat rezultat din creşterea maxilarului inferior. Lungimea feţei de la rădăcina nasului pînă la marginea maxilarului inferior este de 18 cm, circumferinţa craniului de 60 cm. Limba bolnavului este de asemenea mărită de volum, mai cu seamă la bază.

Se observă îngroşarea cîtorva tuberozităţi costale. Unghiul lui Louis apare ca o creastă îngroşată. Apofizele coracoide sînt foarte groase şi proeminente. In totalitatea sa toracele este turtit în sensul transversal, mai cu seamă în jumătatea sa inferioară, care prezintă o uşoară concavitate. Nu se constată nici o deviaţie aparentă a coloanei vertebrale. Marginea internă a omoplatului, spina şi acromionul sînt îngroşate. Circumferinţa toracelui la partea cea mai superioară a axilei este de 116,5 cm. La nivelul apendicelui xifoid de 128 cm .

La membrele superioare hipertrofia atinge mai ales mîinile şi antebraţele. Circumferinţa falangelor este mult mărită. Am constatat următoarele valori :

In dreapta	Policele	falanga	I	= 100 mm	In stînga	= 100 mm
„	„	„	a II-a	= 97 mm	„	= 95 mm
„	Indexul	„	I	= 100 mm	„	= 95 mm
„	„	„	a II-a	= 85 mm	„	= 82 mm
„	Mediusul	„	I	= 95 mm	„	= 90 mm
„	„	„	a II-a	= 90 mm	„	= 85 mm
„	Inelarul	„	I	= 90 mm	„	= 85 mm
„	„	„	a II-a	= 82 mm	„	= 75 mm
„	Auricularul	„	I	= 85 mm	„	= 82 mm
„	„	„	a II-a	= 75 mm	„	= 82 mm
mîna	la baza degetelor			= 260 mm	„	= 270 mm
„	la rădăcina polic.			= 280 mm	„	= 280 mm

Picioarele şi gambele sînt şi ele hipertrofiate. Făcînd cîteva măsurători găsim următoarele circumferinţe :

In dreapta	Degetul mare falanga I	= 135 mm	In stînga	= 130 mm
„	Piciorul la artic. tarsiană	= 340 mm	„	= 340 mm
„	Gamba la nivelul maleol.	= 295 mm	„	= 205 mm
„	„ la mijloc	= 435 mm	„	= 460 mm

Prezintă un uşor edem la faţa dorsală a piciorului şi la gambă. N-are tulburări de partea sensibilităţii generale obiective. Din cînd în cînd se plînge de dureri în membrele inferioare şi în lombe. Vederea este puţin slăbită (bolnavul spune în această privinţă că de vreo doi ani nu mai distinge destul de bine de departe). Are uneori diplopie. Celelalte organe de simţ nu prezintă tulburări apreciabile. Cîmpul vizual nu pare strîmtorat.

Reflexele rotuliene şi plantare sînt normale. Nu prezintă reflexul plantar contralateral, cel abdominal este conservat. Reflexul cremasterian nu se produce în stînga, în dreapta există însă puţin evident.

Forţa musculară este satisfăcătoare, bolnavul nu-şi dă seama să fi diminuat. N-are hiperhidroză, urina nu conţine glucoză. Ingestia de 200 g de sirop nu-i provoacă apariţia glucozei în urină.

Vocea bolnavului ar fi devenit mai groasă; nu prezintă tulburări de deglutiție. Tiroida nu este palpabilă, ceea ce nu indică însă că nu există. Dinții nu sînt hipertrofiați. La unghii se vede o striație longitudinală manifestă.

Bolnavul nu se plînge nici de amețeli, nici de cefalee. Nu prezintă nici un fel de tulburare de motilitate. Cînd bolnavul a intrat în serviciu suferea de o diaree, care dura de trei luni, aceasta s-a amendat în cîteva zile în urma unui tratament apropiat. În timpul șederii sale în Spitalul „Rallet" a avut o dată incontinență nocturnă de urină. Perii capului sînt foarte rari și pacientul afirmă că au început să cadă de cînd este bolnav. Potenția sexuală — după afirmația bolnavului — ar fi conservată. Cîntărește 120,65 kg. Polinucleează.

Față de interesul ce-l prezintă studiul nutriției în acromegalie, am căutat să avem o analiză mai completă a urinei spre a putea aprecia starea schimburilor materiei în organism. Datorită profesorilor Victor și Aurel Babeș am putut efectua o atare analiză. Iată ce a găsit A. Babeș:

Cantitatea de urină în 24 ore: 1700 ml. Culoarea: galbenă-portocalie. Aspectul: foarte tulbure. Mirosul: fetid. Reacția alcalină. Densitatea 1 011.

Compoziția chimică. Albumine: nucleo-albumină, nucleo-histonă, serum-albumină prezentă. Albumoza (uro-peptona), oximethemoglobina lipsesc. Urme de substanțe mucoase. Nu se găsesc pigmenți biliari, nici acizi, nici uroglobină patologică. Urme pronunțate de uroglobină normală. Indicanul crescut. Scatoxil roșu și indoxil prezente. Diazoreacția lui Ehrlich nu se produce.

Glucoza, pentoza, glicogen absente; *urme pronunțate de acetonă.* Nu se găsește diacetat de acid oxibutiric, melanină, amoniac liber, xantină și tirozină. Cistina și leuceina normale. Creatinina este diminuată.

Prin centrifugare se obține un sediment foarte moderat floconos, fără nisip macroscopic, urina de deasupra rămîne foarte tulbure. În acest sediment se găsesc fragmente mici de acid uric, compacte, colorate intens. Urați de sodiu și de potasiu puțini. Nu se găsesc oxalați de calciu, carbonați de calciu, fosfați tripli de calciu, magneziu și amoniu. Se găsesc plăci mari celulare, care par a fi de țesut conjunctiv, celule vezicale sînt foarte rare. Nu se văd celule ale colului vezical nici ale bazinetului, ale rinichiului și ale prostatei. Se găsesc numeroși spermatozoizi izolați și alterați și rare hematii bine conservate. Excepțional se găsesc pe ici-colo cîte un leucocit. Nu se constată cilindri.

Examenul cantitativ:

	La bolnavul nostru:		În stare normală:	
	În 1000 ml	În 24 ore	În 1000 ml	În 24 ore
	g	g	g	g
Ureea	14,913	25,350	20	26
Azot total	6,320	10,744		
Clorura de sodiu	8,100	13,770	6,6—8	10—12
Acid fosforic	0,700	1,190	2,5	2,75

Gradul de aciditate exprimabil în acid oxalic la 1000 ml este diminuat.

Vom reține din această analiză prezența albuminelor, a serumalbuminelor și a nucleoalbuminelor, prezența acetonei, a spermatozoizilor și mai cu seamă diminuarea cantității de uree, creșterea clorurilor și mai ales scăderea destul de importantă a fosfaților.

Am insistat asupra datelor cantitative ale acestei analize ce credem că merită toată atenţia. Scăderea ureei, a acidului fosforic, creşterea clorurii de sodiu indică modificări în schimburile nutritive ale acestui bolnav. Care este relaţia între aceste fenomene? Este o întrebare la care nu putem răspunde. Credem însă că diminuarea fosfaţilor o putem lega de creşterea exagerată a oaselor. Ar fi de dorit ca examene şi mai complete încă ale urinei să fie făcute în toate cazurile de acromegalie.

Ruttle şi Duchesneau au observat fosfaturii intermitente pe care Renaut le pune în legătură cu procesul ce se petrece în oase.

De curînd Moraczewski a semnalat o tendinţă la retenţie în organism a unor elemente constitutive ale celulei, în special a calciului şi a fosforului, eliminarea acestor substanţe fiind subnormală. Ar fi interesant a se şti dacă există o diferenţă între eliminarea fosfaţilor alcalini şi teroşi etc. Asupra acestui punct trebuie însă reamintit că sărurile de calciu se elimină în mare cantitate pe calea intestinală, ceea ce face ca cercetările să fie mai dificile. N-ar fi mai puţin interesant de a face studiul cantităţii acestor substanţe în urina acromegalicilor. Magus-Levy a găsit oxidările crescute. În cazul său era vorba de o exagerare a proceselor nutritive. La alte cazuri, precum o observă Sternberg, prezenţa acetonei pledează în favoarea unei scăderi a acestor procese. În cazul nostru de asemenea am găsit acetonemie iar scăderea fosfaţilor indică o scădere a procesului nutritiv. Credem că dacă s-ar cerceta în această direcţie în toate cazurile s-ar ajunge a se face oarecare lumină în privinţa modificărilor nutritive ale acromegalilor. Cazul nostru se poate compara dintr-un punct de vedere cu acela al lui Higier (citat de Sternberg) în care s-a găsit acetonemie la un acromegal fără diabet. Am văzut într-adevăr că bolnavul nostru nu prezenta glucoză în urină şi nici măcar glicozurie alimentară.

Alături de aceste cazuri putem cita lucrarea lui Fr. Tauszk şi B. Vos. Aceşti autori examinează timp de 8 zile un caz tipic de acromegalie din punct de vedere al schimburilor nutritive în special al azotului, fosforului şi calciului. Analizează ingestele şi excretele. Greutatea corpului a crescut în aceste 8 zile. Azotul şi fosforul s-au reţinut în mică cantitate. Această retenţie nu era încă suficientă pentru a explica creşterea în greutate a bolnavului. Eliminarea sărurilor calcare era mai mare decît ingestia şi autorii conchid la o uşoară distrugere a ţesutului osos. Autorii sînt de părere că, în stadiul înaintat al acromegaliei creşterea în greutate nu trebuie atribuită creşterii oaselor ci, în mică parte, ţesuturilor ce conţin azot, iar în cea mai mare parte, ţesuturilor lipsite de azot, mai cu seamă celui adipos. O tulburare a nutriţiei generale constatată mai des este prezenţa glucozei în urină. Aceasta poate coexista cu o creştere a cantităţii materiilor extractive din urină. Fenomenul acesta exista la o bolnavă a lui Buicliu în care densitatea era mărită la 1,038. Într-un caz al lui Finzi exista de asemenea în acelaşi timp azoturie şi glicozurie.

Un alt fapt constatat la bolnavul nostru şi pe care ţinem să-l punem în evidenţă este *căderea părului capului*. S-a notat mai des îngroşarea perilor. Souques şi Jaquet, în cele două mari tratate de medicină fran-

ceze, n-au notat decît acest din urmă fapt. „Perii capului — zice Souques — sînt abundenți și îngroșați". Jaquet nu semnalează decît în treacăt hipertrofia perilor cînd vorbește de alterațiile pielii și ale anexelor ei. Sternberg în remarcabila sa monografie — la care trebuie să ne raportăm ori de cîte ori ne vom ocupa de studiul acromegaliei — zice că perii sînt adeseori intacți, că uneori sînt mai groși și mai denși. Citează în fine un caz al lui Dogson care a notat căderea părului capului. Cazul nostru ar fi deci al doilea în această privință. Care este explicația fenomenului? Nu credem să fie o simplă coincidență. Faptul este în legătură cu procesul morbid precum reiese din observație. Dar nu este mai puțin adevărat că nu reprezintă un simptom obișnuit al acromegaliei. Pentru noi este vorba de o tulburare indicînd o alterație a funcțiilor unora din glandele cu secreție internă. Se știe într-adevăr că tulburările sistemului pilos sînt frecvente în urma alterațiilor acestor glande. Dar dificultatea începe cînd este vorba să precizăm care este glanda a cărei leziune produce căderea părului? Este tiroida, testiculul, hipofiza? Răspunsul nu este de loc ușor. Aceste trei glande par a contribui fiecare la buna dezvoltare a părului. Se știe că în mixedem sistemul pilos este rudimentar. În acest caz s-ar putea admite că lipsa de dezvoltare este datorită absenței sau atrofiei tiroidei. Dar în asemenea cazuri testiculele sînt și ele atrofiate și ne putem întreba dacă nu aceasta este cauza sărăciei sistemului pilos. Se știe că la castrați, sistemul pilos este în general slab dezvoltat, barba și mustățile lipsesc cu totul, mai cu seamă cînd castrația se face înainte de pubertate.

Pe de altă parte, leziunile hipofizei produc de asemenea tulburări în dezvoltarea sistemului pilos. Babinski a prezentat la Societatea de neurologie din Paris, observația unei fete de 17 ani, care prezentase o absență completă a perilor în regiunea pubiană și axilară. Bolnava nu fusese menstruată. Examenul anatomo-patologic a arătat în acest caz o tumoare a glandei pituitare coexistînd cu o lipsă de dezvoltare a ovarelor și a uterului. Pechkrantz a găsit un sarcom angiomatos al hipofizei la un individ de 17 ani ce prezentase o stare glabră a feței, penisul puțin dezvoltat și noduli în glanda mamară.

Într-un caz de acromegalie, Sylva a notat căderea părului axilar și pubian. Hutchinson a observat un caz analog la o femeie. De curînd am avut ocazia să observăm noi înșine același fenomen la o bolnavă atinsă de acromegalie din serviciul profesorului Marinescu, precum și la un acromegal din serviciul profesorului Petrini Paul, prezentat de Samarian, la Societatea studenților în medicină. Or, acromegalia este legată de o leziune a hipofizei. Divergența acestor fapte complică problema și face ca soluția ei să nu fie din cele mai ușoare. Ni se pare probabilă existența unui mecanism la care diferitele glande cu secreție internă au o acțiune convergentă. Este un fapt sigur că între aceste glande există relații intime și că perturbarea funcției uneia din ele are răsunet asupra celorlalte. În ceea ce privește sistemul pilos am arătat care sînt glandele ce-l întrețin în stare normală. Există glande ce au o acțiune diametral opusă. Astfel am susținut, într-o lucrare anterioară, că *ovarele împiedică într-o anumită măsură dezvoltarea sistemului pilos și că aceste*

glande contribuie la absența bărbii și a mustăților la femeie. Am susținut în aceeași lucrare că ovarele și testiculele întrețin prin secreția lor internă și poate încă prin conexiuni nervoase — ce rămîn a fi precizate — celelalte caractere ale sexului, ca timbrul vocii, dezvoltarea sau lipsa de dezvoltare a mamelelor etc. Pentru a explica apariția perilor în axilă sau în regiunea pubiană la femeie, tocmai la epoca pubertății cînd ovarele sînt în plină funcție, fapt ce pare a vorbi contra modului nostru de a vedea, am invocat dezvoltarea pe care o ia la aceeași epocă glanda tiroidă, care precum am văzut favorizează dezvoltarea acestui sistem. Pentru a explica faptul că sistemul pilos nu se dezvoltă întotdeauna la femeile castrate — deși faptul se întîmplă des și s-ar găsi poate și mai des dacă ar fi căutat — ne-am gîndit că alte glande cu secreție internă înlocuiesc poate funcția absentă. Am insistat atunci asupra faptelor din patologie care pledează pentru o relație între diferitele glande cu secreție internă. Astfel alterația hipofizei duce la dispariția menstruației (relația dintre hipofiză și ovare). Tiroida și timusul pot să fie hipertrofiate în acromegalie. Tiroida se hipertrofiază la pubertate și adesea la menopauză. Boala Basedow, în care funcția tiroidiană este exagerată, duce deseori — ca și acromegalia — la dispariția menstruației. Opoterapia *ovariană* vindecă uneori boala Basedow. Vindecarea acesteia prin alte mijloace ca injecțiunea cu eter iodoformat (Pitres) în glanda tiroidă duce în același timp la reapariția fluxului menstrual. Toate aceste fapte demonstrează existența unei relații strînse între tiroidă și ovare. Coexistența gerodermiei genito-distrofice a lui Rumo și Ferarini, cu mixedemul și acromegalia pledează pentru o relație între testicule și tiroidă sau hipofiză. Existența cazurilor de acromegalie cu diabet sau glicozurie alimentară, de gigantism și diabet (Achard și Loepper), boala Graves și diabet (Souques și Marinescu) arată existența unei legături funcționale între hipofiză și tiroidă pe de o parte și pancreas pe de alta. Am susținut că glandele cu secreție internă joacă un rol capital în personalitatea psiho-fiziologică a unui individ și că ele vor trebui să ne explice într-o zi diferența ce există între indivizi în ce privește sistemul osos, pilos, tendința la o dezvoltare mai mică sau mai mare a țesutului adipos etc.

Aceste considerații nu sînt străine de studiul acromegaliei. Pineles le-a făcut cu un an înaintea noastră, într-o lucrare ce nu o cunoșteam pe atunci și care merită toată atenția.

Întrucît ne privește am fost surprinși de asemănarea, de identitatea am putea zice, vederilor sale cu acelea exprimate de noi. Sternberg, în lucrarea citată, se întreabă de asemenea dacă nu există o relație între diferitele glande cu secreție internă.

Putem merge și mai departe în aceste considerații. Există fapte ce vorbesc pentru existența unui *antagonism* între unele din aceste diferite glande. *Credem că există un astfel de antagonism între funcția sau mai exact între unele din funcțiile tiroidei și unele din funcțiile ovarelor.* Faptele ce ne fac să susținem aceasta sînt următoarele: 1) Boala Basedow, care înseamnă de regulă *hipertiroidizare,* duce la suprimarea menstruației, deci la lipsa de funcție a ovarelor; 2) Tendința la vasodilatație o

găsim atît în numita boală cît și în timpul menopauzei, traducîndu-se prin apariția de eriteme și mai cu seamă prin valuri de căldură; 3) Tahicardia există în ambele condiții citate; 4) Același lucru se poate afirma asupra exagerării secreției sudorale; 5) In timpul menopauzei se observă adeseori o hipertrofie a tiroidei, datorită probabil faptului că funcția ovariană inhibitoare este suprimată. Precum vedem putem stabili existența antagonismului de care am vorbit, pe baza unui mănunchi de fapte, ce merită a fi luate în considerație. La acestea putem adăuga un al 6-lea. Tiroida *mărește* tensiunea arterială. Ovarele o micșorează (Charles Liyon). Faptul acesta a fost contestat de Haskovek după care tiroida are tot o acțiune hipotensivă.

Suprarenalele participă de asemenea la interrelațiile glandelor cu secreție internă. Existența pigmentației atît în boala Addison cît și în unele cazuri de acromegalie, ca cel descris de Vechsler, pledează în favoarea acestui mod de a vedea. Ne putem chiar întreba dacă alte glande, ca ficatul, glandele salivare, prostata etc. nu participă la interrelațiile de care am vorbit. Lucrul pare a fi sigur pentru glanda mamară. Se pare că din ce în ce se adeverește mai mult ideea, introdusă în știință de Brown-Séquard, că toate glandele organismului au pe lîngă secreția lor obișnuită o secreție internă. Produsul acesteia, intrînd în mediul intern, exercită acțiunea asupra organismului întreg. Aceasta explică, în parte, relația dintre diferitele glande, asupra căreia am insistat pînă aici.

★

Un alt simptom pe care unul din noi (C. I. Parhon) ține să-l pună în evidență, căci n-a fost semnalat pînă acum în acromegalie, *este prezența incontinenței nocturne de urină,* ce a notat-o la bolnavul nostru în timpul șederii sale în spital (două săptămîni). S-a întrebat dacă faptul n-ar putea fi pus în legătură cu o lipsă de tonicitate a centrilor genito-urinari din măduva spinării, lipsă datorită ea însăși *absenței unei substanțe cu acțiune electivă pentru acești centri,* substanță produsă în starea normală de una din glandele, a cărei funcție este tulburată de acromegalie. Tot așa se poate explica *spermatoreea,* ce a prezentat-o bolnavul nostru precum se vede din examenul urinei. Această din urmă constatare arată că funcția genezică deși nu era pierdută la acest bolnav era pe cale de involuție. Acțiunea electivă de care am vorbit mai sus nu este o simplă ficțiune. E o ipoteză bazată pe fapte. N-avem decît să reamintim acțiunea vasoconstrictoare energică a extractului suprarenal și mai cu seamă a adrenalinei.

★

Să căutăm acum a vedea care este *etiologia* cazului nostru. Nimic mai obscur ca momentul etiologic în evoluția acromegaliei. Bolnavul nostru pretinde că boala sa ar fi debutat în urma unei febre tifoide. Foarte posibil, dar nicidecum probat. Nu este probat nici măcar că bolnavul a suferit atunci într-adevăr de febră tifoidă și nu de altă afecțiune. Este sigur însă că bolnavul a prezentat o diaree rebelă timp de mai multe luni și care s-a repetat în două rînduri. Simptomul exista la

intrarea în serviciu şi s-a ameliorat sau a dispărut chiar printr-un tratament apropiat (ca şi edemul membrelor inferioare). Am aflat că a reapărut după ieşirea din spital. Aceasta ne face să credem că diareea bolnavului era de aceeaşi natură cu aceea ce se observă la bolnavii de Addison sau de Basedow. (Bolnavul a sucombat la domiciliu cu aceste fenomene lipsind astfel studiul cazului de examenul anatomo-patologic). Aceste fapte ne fac să ne întrebăm dacă tulburările ce bolnavul le-a prezentat la începutul bolii şi care pentru el constituiau cauza acromegaliei, nu făceau deja parte din aceasta. In tot cazul ţinem să atragem atenţia asupra tulburărilor gastrointestinale, care n-au fost încă destul studiate în acromegalie (bolnavul prezenta de asemenea anorexie care a cedat prin tratament simptomatic). Nu trebuie să vedem oare şi în aceste tulburări expresia unei perturbări a funcţiilor glandelor gastrointestinale? Acestea participă poate şi ele la concertul general.



Cîteva cuvinte acum asupra patogeniei acromegaliei. Pierre Marie şi Marinescu au presupus că boala este datorită unei alteraţii a funcţiilor hipofizei. Pentru Pierre Marie, acromegalia ar fi faţă de hipofiză ceea ce mixedemul este faţă de tiroidă, cu alte cuvinte boala ce exprimă deficitul funcţiei.

Într-adevăr, hipofiza a fost găsită alterată aproape în toate cazurile şi Sternberg, în interesanta sa monografie, a descris o „formă acută a acromegaliei" datorită unui sarcom al hipofizei. Pentru Benda boala ar fi datorită nu deficitului ci exagerării funcţiei hipofizare. Părerea lui Benda este bazată pe examene histologice.

In tot cazul credem că unele din simptomele acromegaliei sînt expresia tulburărilor altor glande cu secreţie internă, de acord asupra acestui punct cu Pineles şi Mendel. Dar părerea lui Pierre Marie nu este împărtăşită de toţi autorii. Am văzut că pentru Benda *primum movens* ar fi tot hipofiza. Amintim, fără a insista, opinia lui Klebs, pentru care boala ar fi datorită unei exagerări a funcţiei timusului, acesta ar arunca în circulaţie germeni vasculari, care fixîndu-se în diferite regiuni ar determina creşterea ţesuturilor. Pură imaginaţie pe care nici un fapt de observaţie nu o sprijină.

Mai multă atenţie merită desigur opinia lui Freud pentru care boala ar fi datorită unei perturbaţii a funcţiilor glandelor genitale. Desigur teoria nu convine majorităţii faptelor, dar ne putem întreba dacă uneori în cazurile în care debutul acromegaliei pare în legătură cu unul din marile acte ale vieţii genitale a femeii, sarcina spre exemplu, *primum movens* nu este în ovare şi fenomenele acromegaliei nu sînt datorite unei reacţii *secundare* a hipofizei în urma leziunilor *primitive* ale ovarelor. Ar fi un fenomen invers dar de aceeaşi natură cu reacţia *secundară* a ovarelor în urma leziunii *primitive* a hipofizei, ce se observă în majoritatea cazurilor de acromegalie. Ştim într-adevăr că alteraţia hipofizei aduce *amenoreea* şi uneori alte fenomene ca apariţia bărbii la femei, observată de Verstraeten (citat de Sternberg), simptom ce pentru noi este un fenomen de deficit al funcţiilor ovariene. Sternberg citează fenomenul invers

la bărbaţi. În afară de fenomene de această natură mai există altele ce traduc suferinţa funcţiilor glandelor sexuale în leziunile hipofizei. Am văzut că Pechkranz a notat prezenţa de *noduli în glanda mamară* la un bolnav de 17 ani. Este un fenomen evident de *feminism*. Nu mai puţin interesant este un alt simptom de *feminism* anume *lărgirea bazinului*: simptomul acesta a fost notat de Matignon într-un caz de acromegalo-gigantism. Bolnavul prezenta, între altele, o stare de astenie foarte pronunţată, atrofie musculară, atrofia tiroidei şi *o atrofie accentuată a testiculelor*. De acest caz se poate apropia un alt caz de gigantism la un bărbat, care prezenta faţa glabră, mamele voluminoase, polisarcie, bazinul larg; cazul aparţine lui Garnier şi Santenoise.

Mendel, găsind în cazul său hipertrofia splinei, a tiroidei, persistenţa timusului, crede că aceste organe au un rol tot atît de important ca şi hipofiza în producerea fenomenelor acromegaliei. Pfanestil şi Josefson, găsind într-un caz leziuni glandulare multiple, admit că boala s-ar datora unei predispoziţii congenitale. Dar boala a debutat în acest caz la 65 de ani, fapt care este în dezacord cu părerea autorilor.

În sfîrşit, pentru unii autori, ca Witing, acromegalia ar recunoaşte de cauză o leziune a simpaticului.



Pentru a studia în mod comparativ alteraţiile găsite în diferite cazuri de acromegalie, în hipofiză şi, în celelalte glande cu secreţie internă, Percy Furnival, analizînd din acest punct de vedere 34 de cazuri, a găsit hipofiza alterată în mod constant. În 31 de cazuri hipofiza era mărită de volum, în celelalte 3 cazuri era vorba o dată de un adenom, altă dată de necroză şi ramoliţie, iar în al treilea de atrofie şi scleroză a foliculilor.

În cele 31 de cazuri de mărire a glandei a găsit hipertrofia simplă de 5 ori, 1 caz de hipertrofie vasculară, 1 caz de hipertrofie a lobului posterior cu degenerescenţă coloidă, 1 caz de hipertrofie a lobului anterior şi mici chiste în lobul posterior, 1 caz de degenerescenţă coloidă cu hemoragii, 5 cazuri de adenom, 1 caz de adenom şi degenerescenţă chistică, 4 cazuri de sarcom, 1 de sarcom cu degenerescenţă psamomatoasă, 1 caz de gliom, 1 altul de gliom şi sarcom, 4 cazuri de tumori nedeterminate, 2 de tumori lichide, 2 de tumori cu substanţă cerebrală, 1 caz de tumoră cu celule rotunde mari. Tiroida a fost examinată în 24 de cazuri şi a fost găsită normală de 5 ori, hipertrofiată de 11 ori, hipertrofiată şi degenerată de 3 ori, atinsă de degenerescenţă coloidă o dată, de degenerescenţă chistică într-un alt caz; într-un caz prezenta depozite calcare, în altul era atrofiată şi în sfîrşit în alt caz era atrofiată şi sclerozată. Timusul cercetat de 17 ori era absent în 7 cazuri, persista cu volumul normal în 6 cazuri, era hipertrofiat de 4 ori. În sfîrşit în 10 cazuri, s-au examinat şi ganglionii simpatici şi s-au găsit normali de 4 ori, hipertrofiaţi de 5 ori, hipertrofiaţi şi degeneraţi o dată.



Un ultim cuvînt înainte de a termina. Care ar fi tratamentul cel mai favorabil în acromegalie? Marinescu, Cyon, Favorski au observat

ameliorări variabile în urma tratamentului cu preparate de hipofiză. Alţii ca Schultze şi Jores, Witmer n-au observat nici un rezultat. Studiul nutriţiei în acromegalie ne va indica probabil calea ce trebuie să urmăm în terapeutică.

К ИЗУЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ

РЕЗЮМЕ

В этой работе, опубликованной еще в 1903 году, автор приводит наблюдение над одним больным акромегалией, у которого были произведены подробные исследования мочи. В этом случае бросается в глаза наличие альбумина, уменьшение количества мочевины в моче, повышение хлоридов, снижение фосфорных солей и ацетонемия при отсутствии гликозурии. Автор отмечает также некоторые встречающиеся при этом заболевании сравнительно редко симптомы, как, например, выпадение волос, недержание мочи и т. д.

Подчеркивается взаимноотношение между гипофизом и другими эндокринными железами, а также эндокринные корреляции вообще. Указывается, что при акромегалии наблюдаются различные изменения на уровне многочисленных желез внутренней секреции: в щитовидной железе, вилочковой железе, яичнике, семенниках, надпочечнике и т. д. В связи с этим еще раз подчеркивается наличие щитовидного яичникового антагонизма.

Затем делается анализ патогенетических гипотез относительно акромегалии: главным образом рассматривается гипофизарная теория Пьер-Мари, а также гипергипофизарная концепция. В заключение автор указывает на необходимость изучения изменений обмена вещества при акромегалии, с целью применения соответствующего коррегирующего лечения.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ACROMÉGALIE

RÉSUMÉ

Dans cette étude, publiée en 1903, l'auteur relate l'observation d'un cas d'acromégalie, qui avait été soumis à un minutieux examen quantitatif des urines. Il retient, dans ce cas, la présence de l'albumine, la diminution de la quantité d'urée des urines, l'augmentation des chlorures, la baisse des phosphates, et l'acétonémie, en l'absence de la gylcosurie. On y remarque également quelques symptômes moins souvent cités dans cette affection : la perte des cheveux et l'incontinence d'urine.

L'auteur souligne les rapports de l'hypophyse avec les autres glandes endocrines, ainsi que les interrelations endocrines, en général. Il relève l'existence, dans l'acromégalie, de modifications variées des différentes glandes endocrines : thyroïde, thymus, ovaire, testicule, surrénale, etc. Il souligne aussi, à cette occasion, l'existence d'un antagonisme thyréo-ovarien.

L'auteur analyse les hypothèses pathogéniques émises au sujet de l'acromégalie, notamment la théorie hypophysaire de Pierre Marie et la théorie hyperhypophysaire. Il conclut en préconisant l'étude des modifications des échanges nutritifs dans l'acromégalie, en vue d'appliquer un traitement destiné à les corriger.

PATOGENIA ŞI TRATAMENTUL ACROMEGALIEI *

Acromegalia a existat desigur de cînd există şi specia umană sau poate chiar înainte de apariţia acesteia, căci posibilitatea existenţei acestui sindrom, nu este exclusă la animale.

Această curioasă tulburare a nutriţiei generale n-a trecut neobservată. Ea a inspirat poveşti şi legende dar studiul său adevărat ştiinţific n-a fost început decît destul de tîrziu. De aceea se înţelege uşor pentru ce rîndurile ce vor urma nu vor fi decît o încercare de punere la punct a problemei patogeniei acromegaliei, de interpretare a mecanismului ce prezidă la producerea acestei interesante distrofii şi pentru ce concluzia acestei lucrări va fi că nu cunoaştem încă în mod indiscutabil patogenia sindromului de care ne ocupăm.

Totuşi, precum se va vedea, începem s-o întrezărim şi avem speranţa că experienţele pe animale ne vor da în curînd soluţia completă.

★

În 1886, Pierre Marie, pe baza cîtorva observaţii personale şi a altora publicate mai înainte de alţi autori, a creat tipul clinic al acromegaliei, introducînd în patologie cazurile ce mai înainte erau privite, cele mai adeseori ca simple bizarerii ale naturii. Studiile apărute de atunci, destul de numeroase, au definit în mod destul de complet simptomatologia sindromului şi cu greu s-ar mai putea găsi astăzi ceva nou de zis în această privinţă.

Altfel se petrec lucrurile, precum am văzut mai sus, cînd este vorba de patogenia acromegaliei. Importanţa acestui studiu este, după mine, mai mare decît s-ar părea căci el ne va face să înţelegem nu numai această transformare curioasă a organismului, dar va pune într-o lumină nouă mecanismul normal al creşterii şi în special al dezvoltării scheletului, arătîndu-ne procedeele de care se serveşte natura în producerea acestor fenomene de ordin foarte general.

Voi căuta în cele ce urmează să arăt diferitele opinii emise pentru a explica patogenia acromegaliei arătînd faptele ce vorbesc pentru sau

* Publicat în Rev. şt. med., 1905, nr. 2.

contra acestor păreri şi oprindu-mă la aceea care mi se părea cea mai satisfăcătoare. În continuare — bazat, în parte cel puţin, tocmai pe această concepţie patogenetică — voi arăta care este tratamentul care în stadiul actual al ştiinţei mi se pare cel mai potrivit şi cel mai eficace. Voi începe cu ipotezele cele mai puţin plauzibile, terminînd cu teoriile ce mi se par a se apropia din ce în ce mai mult de soluţia completă a problemei.

Magendie, care avusese ocazia să observe două cazuri de acromegalie a căutat să stabilească un raport între sistemul nervos şi această creştere enormă amintind că „o activitate extraordinară a nutriţiei este în general legată de o stare particulară a sistemului nervos".

Recklinghausen şi Holschewnikow au susţinut că acromegalia ar fi datorită unei alteraţii a sistemului nervos. În cazul lor era însă vorba de siringomielie şi Pierre Marie le contestă diagnosticul de acromegalie.

Charcot şi Brissaud, Pierre Marie, Chantemesse, Schlesinger, Chauffard şi Griffon au observat în siringomielie hipertrofii segmentare care amintesc pe acelea din acromegalie dar cu care însă nu trebuie confundate. Alţi autori, ca Dreschfeld, Arnold, Dallemagne, Witting, cred de asemenea că acromegalia ar fi consecinţa unei tulburări a funcţiilor sistemului nervos.

De fapt alteraţii ale acestui sistem au fost găsite în mai multe cazuri de acromegalie dar acestea sînt inconstante şi variate, aşa că nu se poate stabili un raport cauzal între ele şi acromegalie. Vom admite deci împreună cu Massalongo şi Tamburini că dacă nu se poate nega participarea sistemului nervos în producerea acromegaliei aceasta nu poate fi decît indirectă, secundară şi că *primum movens* trebuie căutat în altă parte.

Klebs a emis o ipoteză extraordinară care de altfel nu se sprijină pe nici un fapt. Pentru acest autor acromegalia ar fi datorită unei funcţionări exagerate a timusului care ar arunca în torentul circulator germeni vasculari care fixîndu-se în extremităţi ar produce o vascularizare şi o hipernutriţie a acestora. Dar ştim că timusul oricît de frecvent ar persista sau ar suferi o redezvoltare în acromegalie, lipseşte totuşi adeseori. Deci nu se poate pune totdeauna acromegalia pe seama timusului. În plus funcţia ce Klebs o atribuie acestei glande este pur ipotetică şi nici un fapt nu vine să o confirme.

Ipoteza lui Klebs e deci inadmisibilă. Cu toate acestea precum vom vedea în cazurile în care întîlnim reviviscenţa sau persistenţa timusului nu se poate exclude intervenţia acestuia în exagerarea fenomenelor de creştere şi de osteogeneză. Vom reveni mai jos asupra acestui punct.

Freud consideră acromegalia un viciu de dezvoltare care începe la epoca celei de a doua dentiţii, devenind aparentă către pubertate. Funcţiile sexuale ar începe de timpuriu în asemenea cazuri şi ar avea o scurtă durată iar ulterior s-ar produce o deviere a acestei activităţi într-o altă direcţie. Consecinţa acestei devieri ar fi o revenire la tipul atavic de antropoid, cu care autorul aseamănă pe acromegali.

Nu este nevoie desigur să arătăm cît de mare este partea ce revine imaginaţiei autorului în această ipoteză. Totuşi ţinem să punem în evi-

dență rolul într-adevăr remarcabil pe care glandele sexuale îl au în fenomenele creșterii și osteogenezei, rol inhibitor precum vom arăta în continuare. Apariția acromegaliei mai ales la femeie coincide adeseori cu unul din marile momente ale vieții sexuale ca pubertatea și mai ales sarcina și menopauza. Verstraeten, Campbell vor să stabilească de asemenea o legătură între alterațiile funcțiilor sexuale și acromegalie. Pirche pare a împărtăși aceeași părere.

Pierre Marie și Marinescu au căutat să stabilească o legătură între acromegalie și hipofiză. Pentru primul acromegalia este un fel de distrofie sistematizată al cărui loc în nosologie ar fi analog cu acela al mixedemului. În acromegalie procesul patologic ar afecta un organ încă necunoscut al funcției trofice (corpul pituitar ?). Sindromul ar reprezenta o manifestare de deficit funcțional a acestui organ, după cum mixedemul și cașexia strumiprivă se leagă de leziunile sau ablația chirurgicală a tiroidei.

De fapt alterațiile hipofizei în acromegalie se găsesc cu atîta regularitate — ca și în gigantism de altfel — încît cu greu ar putea cineva să le refuze un rol în patogenia acestei distrofii. Sternberg, într-o monografie plină de interes, a descris *forma acută* a acromegaliei legată de un sarcom al hipofizei, ceea ce confirmă legătura dintre această glandă și ceea ce s-a numit boala Pierre Marie.

Cazurile de acromegalie fără leziune a hipofizei sînt extrem de rare și chiar cele semnalate pot fi puse la îndoială, precum de altfel Gilbert Ballet și Laignel Lavastine au și făcut-o într-o lucrare recentă. Gustavo Modena, într-o trecere critică în revistă a unui număr de 60 cazuri de acromegalie în care s-a putut face examenul hipofizei n-a notat decît două fără leziuni, ale acestei glande și în nici unul din acestea nu este menționat examenul microscopic. (Cazul lui Filipello și unul din cazurile lui Labadie, Lagrave și Degny). Vom reveni mai jos, asupra acestei probleme. Înainte însă trebuie să spunem cîteva cuvinte relative la un alt mod de a interpreta raporturile dintre acromegalie și alterațiile hipofizei. Pentru Bury și Hutchinson ca și pentru Stumpell hipertrofia hipofizei este secundară în acromegalie fiind un fenomen de aceeași natură ca și hipertrofia osoasă sau a altor țesuturi, dar aceste obiecții nu sînt destul de convingătoare. Mai întîi, precum observă Modena, alterația hipofizei nu este întotdeauna o simplă hipertrofie, adeseori avem de-a face cu alte leziuni, și pe de altă parte, sînt cazuri (unul observat de acest autor și un altul al lui Aporte) în care simptomele tumorii hipofizare *au precedat* apariția acromegaliei. Aceste două argumente se pot opune și lui Guerini, care admite că hipertrofia hipofizei în acromegalie este un fenomen secundar, consecutiv unei intoxicații endogene. Acest autor, provocînd în mod experimental la animale intoxicații endogene și exogene, a observat hipertrofia glandei pituitare. Am văzut însă că în acromegalie există alterații variate, chiste, sarcome etc. Mai adăugăm în sfîrșit în contra părerii autorilor, care văd în hipertrofia hipofizei în acromegalie o simplă participare a acestei glande la procesul hipertrofic general, că alte glande ca testiculul și ovarele departe de a se hipertrofia se atrofiază, ceea ce trebuie să ne facă să admitem că par-

ticiparea glandelor cu secreţie internă în acromegalie nu trebuie privită numai ca un fapt de aceeaşi natură cu hipertrofia ţesutului osos sau conjunctiv.

Să revenim acum la expunerea părerilor autorilor ce admit o legătură de cauzalitate între acromegalie şi alteraţiile hipofizei.

Am văzut că Pierre Marie compară raportul dintre acromegalie şi glanda pituitară cu acela ce există între mixedem şi tiroidă.

Aceasta revine a afirma că acromegalia reprezintă sindromul de deficit al glandei pituitare.

Anatomia patologică nu confirmă însă acest mod de a vedea. Deja Pierre Marie şi Marinescu notaseră pe lîngă proliferarea ţesutului conjunctiv al hipofizei şi o proliferare celulară.

Benda, studiind hipofiza în patru cazuri de acromegalie, ajunge la concluzia că tumoarea este formată din celule ce nu diferă prin structura lor de cele normale şi că *în aceste condiţii ar exista o imperfecţie glandulară ce are drept consecinţă acromegalia.* Obiecţia ce s-ar putea face acestei teorii, că adeseori avem a face cu tumori, chiste etc. ce nu mai lasă decît urme din structura glandulară normală, nu mi se pare prea valabilă, căci în asemenea cazuri este vorba de leziuni vechi care la început au determinat foarte probabil un proces iritativ de unde hipersecreţia glandară căreia i-a corespuns acromegalia. Acelaşi lucru se poate afirma despre acromegalia acută a lui Sternberg, ce se dezvoltă în 2—3 ani, şi care este datorită, precum am zis, unui sarcom al hipofizei. Hipertrofia cvasiconstantă a hipofizei şi studiul histologic al acestei glande în acromegalie au dat naştere teoriei care face din acromegalie sindromul hiperfuncţiei glandei pituitare. Massalongo, Tamburini, Joffroy, Benda, Schupfer, Agostini, Gubler, Launois şi Roy împărtăşesc această teorie pe care am adoptat-o şi eu însumi cu unele rezerve şi pentru consideraţii ce le-am expus într-o lucrare anterioară. Ballet şi Laignel Lavastine în lucrarea deja citată înclină şi ei mai mult spre această teorie.

Din consideraţiile expuse putem conchide că *privind problema numai din punct de vedere anatomo-patologic teoria patogenetică cea mai probabilă este aceea care consideră acromegalia sindromul hiperfuncţiei glandei pituitare.*

Tot în sprijinul acestei opinii vine un caz de tumoare intracraniană observată la un tînăr de Raymond. Bolnavul prezenta între altele semne de infantilism. La necropsie s-a văzut că tumora distrusese complet hipofiza.

Dar cum anatomia patologică, nu ne dă decît probabilităţi, cercetătorii au căutat să vadă dacă experienţele pe animale nu pot rezolva problema patogeniei acromegaliei. Un număr de autori printre care Horsley, Dastre, Gley, Marinescu, Vassale şi Sacchi, Pineles, Friedman şi Mass, Cyon, Caselli, Monaco şi Van Rynberk, Pirone au încercat cu mai mult sau mai puţin succes extirparea hipofizei. Cei mai mulţi dintre aceşti autori au văzut apărînd în urma operaţiei fenomene de depresiune psihică, slăbire rapidă, caşexie în urma cărora animalul sucomba. Nici o dată însă în urma acestei operaţii nu s-au observat tulburări care

ar aminti măcar de departe acromegalia. Se poate desigur obiecta că timpul prea scurt cît au trăit sau au fost lăsate să trăiască animalele n-a fost suficient pentru producerea acromegaliei. La aceasta s-ar putea răspunde că fenomenele prezentate de animale erau tocmai cele opuse acelora care cu timpul ar fi putut da naştere acromegaliei. Cu toate acestea, cercetările lui Friedman şi Mass şi mai ales acelea lui Lo Monaco şi Van Rynberk tind să demonstreze că fenomenele atribuite ablaţiei hipofizare sînt datorate în realitate cauzelor accesorii, traumatismului, infecţiei, leziunilor cerebrale etc., şi că distrugerea completă a organului nu este incompatibilă cu viaţa. Ultimii doi autori au reuşit să menţină în viaţă trei cîini şi o pisică ce au trăit respectiv 50, 86, 55 şi 46 de zile. Primul din aceste animale a sucombat în urma unei enterite, celelalte au fost sacrificate. Este de regretat că aceste ultime animale n-au fost lăsate să supravieţuiască un timp mai îndelungat, pentru a se vedea urmările mai îndepărtate ale extirpării glandei. Partizanii teoriei deficitului funcţional ar putea zice că atunci s-ar fi putut poate produce în mod experimental acromegalia. La această obiecţie putem totuşi opune o experienţă a lui Caselli, care a observat la un animal tînăr, căruia îi extirpase hipofiza fenomene depresive *însoţite de o încetinire a creşterii amintind infantilismul.*

Acesta este singurul animal pe cale de dezvoltare ce a supravieţuit din 37, asupra cărora a experimentat acest autor.

Putem conchide, din cele ce preced, că experienţele făcute pînă acum nu pledează pentru teoria ce face din acromegalie sindromul de deficit al glandei pituitare. Mai mult ar vorbi poate pentru teoria contrarie. Trebuie totuşi să recunoaştem că încercările de a se produce acromegalia experimental, tratînd animalele cu preparatele de corp pituitar făcute de Tamburini, Caselli, Ballet şi Laignel Lavastine n-au dat pînă acum rezultate satisfăcătoare. Experienţele anunţate însă de ultimii doi autori, par a fi prea recente şi neterminate încă, aşa că nu ne putem pronunţa asupra lor.

Oricum ar fi, metoda experimentală nu ne-a dat pînă astăzi explicaţia patogeniei acromegaliei. În asemenea condiţii trebuie să recurgem încă la alte fapte şi metode, pentru a căpăta lumini noi.

M-am gîndit că am putea trage oarecare concluzii, comparînd starea schimburilor nutritive la bolnavii atinşi de acromegalie, cu aceea observată sub influenţa administrării preparatelor de hipofiză la om sau la animale sau sub influenţa ablaţiei acestei glande. Similitudinea modificărilor metabolismului în acromegalie cu acelea observate în prima sau în ultima circumstanţă, ne-ar putea face să admitem teoria excesului sau din contră pe aceea a deficitului funcţional.

Deşi acromegalia este în mod evident o distrofie, trebuie să constatăm cu oarecare surpriză, că autorii s-au gîndit foarte puţin pînă acum să analizeze fenomenele nutriţiei în aceste cazuri. Precum se va vedea, cercetările făcute pînă acum sînt destul de puţine. În 1899 Tauszk şi Vas examinează din acest punct de vedere un caz tipic de acromegalie, analizînd ingestele şi excretele şi stabilind bilanţul nu-

triţiei. Timp de 8 zile cît au continuat aceste cercetări, au constatat că: greutatea corpului a crescut. Azotul şi fosforul s-au economisit în mică cantitate, insuficientă pentru a explica creşterea în greutate a bolnavului. Sărurile de calciu s-au eliminat în cantitate mai mare decît cea îngerată şi autorii conchid la o uşoară distrucţie a ţesutului osos. Ei sînt de părere că în *stadiul înaintat* al acromegaliei, creşterea în greutate nu trebuie atribuită hipertrofiei osoase, ci în mică parte ţesuturilor bogate în azot, iar în cea mai mare parte ţesutului adipos.

In 1901, Moraczewski din Karlsbad, într-o lucrare foarte interesantă, analizează într-un caz ingestele, exretele şi stabileşte bilanţul nutriţiei. Am expus mai pe larg cercetările acestui autor în lucrarea mea citată mai sus. Voi da aici concluziile esenţiale. Există în acromegalie o tendinţă la retenţie a azotului, clorului, fosforului şi a sărurilor de calciu. Retenţia calciului şi a fosforului sînt mai marcate, fiind respectiv de 47% şi 45%, pe cînd aceea a azotului nu este decît de 10%. Proporţia fosforului şi a calciului reţinută, arată că nu este vorba de fosfatul neutru ci de fosfaţii solubili. Bolnavul prezenta şi o glicozurie însemnată. Or, autorul a arătat înainte că această stare se însoţeşte de o exagerare a eliminării sărurilor de calciu. Aşa că Moraczewski este de părere că fără această glicozurie retenţia sărurilor de calciu ar fi fost încă şi mai marcată.

Acestea sînt singurele cazuri în care s-a stabilit în mod precis bilanţul nutriţiei. Intr-un oarecare număr de cazuri, s-a notat rezultatul examenului cantitativ al urinei. Evident, valoarea acestora este numai relativă. Totuşi şi ele ne pot da oarecare indicaţii asupra stării nutriţiei în acromegalie şi aşteptînd ca studiul bilanţului nutritiv să se simplifice şi să poată intra în clinica de toate zilele, ceea ce după mine ar fi foarte necesar, trebuie să regretăm că şi simplele analize cantitative ale urinei au fost făcute atît de rar în acromegalie.

In cele ce urmează vom reproduce, după diferiţi autori, rezultatele analizelor, de acest fel, practicate în cazuri de acromegalie, confruntînd rezultatele cu cifrele medii ale eliminărilor normale.

Din cele 9 cazuri pe care le-am găsit în literatură trebuie să excludem mai întîi pe acela descris de Balzer, în care există poliurie şi polidipsie împreună cu o adevărată azoturie şi fosfaturie şi cazul al doilea publicat de Modena, în care există de asemenea un diabet azoturic şi glicozuric (4 g ‰, 15—20 g în 24 ore). Aceste simptome, oricît de frecvente ar fi ele în acromegalie, cred că se pot considera mai de grabă ca o complicaţie a acesteia, căci ar fi greu de conceput cum astfel de modificări ale nutriţiei, ar putea duce la dezvoltarea foarte însemnată a organismului, pe care o întîlnim în acromegalie. In tot cazul, aceste simptome nu sînt constante în acromegalie. In primul caz descris de Modena, acromegalia era complicată de mixedem. Este deci bine să nu ne ocupăm aici nici de acesta. Rămîn încă 6 cazuri în care ureea este în mod constant sub media normală de care singur cazul al şaselea se apropie mai mult. Acidul fosforic este diminuat în mod evident în 4 cazuri. In celelalte două este foarte puţin diminuat într-unul şi

puţin mărit într-altul, fiind însă în ambele foarte aproape de media normală. Clorurile au fost mai variabile, o singură dată au fost diminuate în mod evident, altă dată au fost puţin sub medie, iar de două ori deasupra normalei, nedepărtîndu-se însă mult în nici unul din aceste cazuri.

Acidul uric determinat în 3 cazuri a fost în două ceva mai scăzut decît media normală şi celălalt n-a diferit de medie decît prin ceva mai mult de 1 cg. *Calciul căutat într-un singur caz era diminuat în mod considerabil.*

Din diferite cercetări citate aici, putem conchide cu mici rezerve că ureea este de cele mai multe ori scăzută în acromegalie.

Tot aşa stau lucrurile cu acidul fosforic şi cu calciul. Sîntem însă mai puţin fixaţi asupra celorlalte. Clorura de sodiu nu pare a se depărta mult de normal.

Să vedem acum care este influenţa exercitată de hipofiză asupra metabolismului şi întrucît exagerarea sau diminuarea funcţiei acestui organ, pot să ne dea o modificare a nutriţiei generale, corespunzătoare aceleia ce prezintă la producerea acromegaliei. Şi aici cercetările sînt foarte puţin numeroase.

Schiff, în 1897, arată că preparatele de hipofiză măresc cantitatea de acid fosforic eliminat.

În 1901, Moraczewski a administrat în cazul său de acromegalie un tratament hipofizar.

Reiese din cercetările acestui autor că sub influenţa preparatelor de corp pituitar, cantitatea de fosfor şi de calciu reţinută de organism creşte, pe cînd aceea de azot şi de clor se micşorează.

Oswald la cîine n-a putut să constate o influenţă netă a preparatelor de hipofiză asupra schimburilor nutritive. Acest autor s-a mărginit însă numai la studiul analizelor urinei, neglijînd pe acela al materiilor fecale.

De curînd Malcolm a făcut noi cercetări în această privinţă. Acest autor a studiat schimburile nutritive la o căţea tratată cu corp pituitar proaspăt sau uscat : cu glanda totală sau numai cu porţiunea nervoasă ori numai cu cea glandulară. Cu pulberea uscată glandulară sau ganglionară, azotul eliminat suferă mai degrabă o descreştere. Contrariul se întîmplă dacă se administrează glanda proaspătă totală. Fosforul se reţine în organism sub influenţa porţiunii glandulare, din contra, sub influenţa extractului nervos se elimină în cantitate mai mare la început, dar această exagerare este urmată de o fază de retenţie.

Ambele porţiuni ale hipofizei ar avea o acţiune de mărire a eliminării calciului. Asupra magneziului extractul glandular ar avea aceeaşi acţiune. Din contră, sub influenţa extractului nervos, eliminarea este nulă sau slabă.

Comparînd cercetările făcute de aceşti diferiţi autori, trebuie să constatăm din primul moment dezacordul ce există între ele. Schiff susţine că hipofiza măreşte eliminarea fosforului lăsînd aproape normală pe aceea a azotului. Din contra, Moraczewski şi Malcolm constată mai degrabă eliminarea exagerată a azotului şi retenţia fosforului (cel pu-

ţin sub influenţa porţiunii glandulare). Pe de altă parte, Moraczewski constată retenţia calciului, pe cînd Malcolm eliminarea lui exagerată. De ce pot să ţină aceste deosebiri? Este puţin probabil, cred, că ar putea să fie cauzate de starea normală sau patologică a subiecţilor asupra cărora s-a experimentat. Cel puţin această stare nu pare să fi influenţat rezultatele cînd ea a fost variabilă ca în experienţele lui Schiff. Trebuie să ne întrebăm dacă doza de substanţă activă întrebuinţată n-a putut să intervină în divergenţa rezultatelor, căci este ştiut că adeseori efectele unui medicament sînt diametral opuse după doza întrebuinţată.

Este destul de greu ca din faptele precedente să scoatem o concluzie precisă. Aceasta tocmai din cauza dezacordului ce există între ele. Cercetările acestea ar trebui reluate pe o scară mai întinsă. În tot cazul, acelea ale lui Moraczewski şi Malcolm, arătînd retenţia fosforului sub influenţa glandei pituitare, exclud teoria ce face din acromegalie expresia deficitului acestui organ. Rezultatele lui Moraczewski, în ceea ce priveşte retenţia calciului şi a fosforului, ar vorbi mai mult pentru teoria hiperfuncţiei. Din nenorocire ele nu concordă cu ale lui Malcolm asupra primului element. Nici una din aceste cercetări nu ne explică retenţia azotului din acromegalie. Este posibil ca aceasta să fie datorită faptului că glanda funcţionînd în organismul întreg să-l influenţeze în anumite puncte de vedere, în alt mod decît glanda scoasă din organism şi administrată proaspătă sau uscată. Este de asemenea posibil ca retenţia azotului să fie datorită participării altor glande cu secreţie internă. Aceste probleme ar merita să fie precizate pentru ca să înţelegem mai bine patogenia acromegaliei.

Mai interesant încă ar fi să cunoaştem ce influenţă exercită asupra fenomenelor metabolice extirparea hipofizei? Studiul acestei probleme este însă la începutul lui. Pirrone a notat la 3 din animalele sale mărirea ureei şi a substanţelor extractive. Narboutte notează de asemenea că fosforul şi azotul eliminat creşte prin extirparea hipofizei.

Aceste cercetări deşi pentru un moment puţin numeroase sînt foarte importante mai cu seamă că ele se confirmă reciproc. *Ele confirmă părerea după care acromegalia este datorită hiperfuncţiei glandei pituitare.* Din nenorocire, aceşti autori nu spun nimic despre calciu

Alte fapte pot să contribuie la clarificarea patogeniei acromegaliei. Există relaţii foarte strînse între glandele cu secreţie internă, care fac ca alteraţia uneia din ele să aibă răsunet asupra celorlalte. Astfel tiroida este alterată foarte adesea în acromegalie. Furnival, făcînd o statistică în 24 de cazuri de acromegalie, în care această glandă a fost examinată, n-a găsit-o notată ca normală decît de 5 ori. Alteraţiile citate ca: hipertrofie, degenerescenţă, atrofie cu scleroză, corespunde probabil la diferite faze din evoluţia acromegaliei şi a leziunilor din hipofiză. Nu este nevoie desigur să insistăm asupra rolului capital pe care glanda tiroidă îl are în fenomenele creşterii şi osteogenezei. Participarea ei poate, desigur, contribui la exagerarea acestor fenomene şi deci la producerea gigantismului şi acromegaliei, care foarte adeseori sînt expresia unui proces unic apărut la epoci diferite ale vieţii. Relativ la

influența acestui organ asupra schimburilor nutritive, vom aminti că determină o creștere a eliminării ureei și acidului fosforic. Reiese din cercetările lui Moraczewski, Haushalter și Guerin, și din acelea făcute de mine însumi împreună cu Papinian, că această glandă determină *o retenție a calciului în organism.*

Acest din urmă fapt este foarte important de notat, căci tocmai el ne poate explica intervenția așa de însemnată a tiroidei în fenomenele creșterii și osteogenezei. De asemenea, unele alterații ale sale ar putea să ne explice unele modificări ce putem întîlni uneori în fenomenele metabolice în acrogemalie. Tot astfel se petrec lucrurile cu timusul. In urma extirpării lui, Friedleben a observat o diminuare a acidului carbonic expirat. Carbone a constatat o azoturie trecătoare la iepuri și mai persistentă la cîini (care dura încă după 20 de zile de la operație și pe care autorul o pune pe seama unei iritații a vagului deoarece Artaud și Butte ar fi observat azoturia în urma excitației acestui nerv). Von Basch, în urma aceleiași operații, a observat *o pierdere însemnată a sărurilor de calciu, care n-are loc cînd se face o grefă peritoneală de această glandă.*

Același autor a văzut că fracturile animalelor timectomizate se vindecă mai greu decît cele ale animalelor martore și că la nivelul fracturii, oasele capătă caracterele pe care le prezintă în rahitism. Mai amintim că Tarulli și Lo Monaco, H. Roger și Ghica au observat opriri de creștere și anomalii în dezvoltarea scheletului la unele animale cu timusul extirpat și că Bauman a găsit în această glandă o oarecare cantitate de iodotirină, substanță care are un rol capital în fenomenele creșterii și osteogenezei. Aceste diferite fapte ne fac să admitem, împreună cu Massalongo, ca foarte probabil că timisul, *atunci cînd persistă,* intervine și el în producerea modificărilor nutritive, a căror consecință este acromegalia și că opinia lui Joffroy, care admite că această glandă are un rol *sinergic* cu acela al hipofizei, nu este departe de adevăr.

Precum se poate vedea mai sus, extirparea timusului determină modificări ale metabolismului, opuse acelora ce se observă în acromegalie. Este natural să ne gîndim că persistența lui va determina din contră modificări asemănătoare cu acelea observate în acest sindrom.

Nu pare îndoielnic că suprimarea secreției interne a ovarului și a testiculului intervine foarte des, dacă nu totdeauna, în producerea gigantismului și a acromegaliei.

Putem afirma că, întrucît privește creșterea și osteogeneza, rolul acestor glande este din cele mai bine stabilite, tot așa bine poate ca acel astăzi indiscutabil al tiroidei. Dar *această acțiune este inhibitoare, antagonistă, față de aceea acceleratoare a tiroidei.* Studiile făcute la om de Goddard, Merschejwski, Lortet, Ecker, Pittard, la animale de Poncet, Briau, Pirche au dovedit în mod sigur că extirparea testiculului și ovarului în copilărie sau înainte de osificarea cartilajelor de conjugare, determină o accelerare însemnată a creșterii, un adevărat gigantism. Acest sindrom a fost de altfel observat de Sacchi la un copil de 9 ani, în urma unei tumori a testiculului. Acțiunea bine cunoscută

a castrației în osteomalacie se datorește tocmai suprimării unui factor important de împiedicare a osteogenezei. Tot astfel se explică îngroșarea calotei craniene pe care am observat-o împreună cu Goldstein și Papinian în mai multe cazuri de leziuni distructive sau atrofice ale ovarelor. În ceea ce privește acțiunea castrației asupra schimburilor nutritive, rezultă din cercetările lui Caratullo și Tarulli, Chabrié, Gomès, că acidul fosforic diminuă în mod însemnat, iar injecția de extract testicular sau ovarian sau administrarea de preparate din aceste glande, readuc sau fac să treacă peste normal eliminarea acestui acid. De asemenea, rezultă, din cercetările ce le-am făcut de curînd cu Papinian și dintr-un caz al lui Senator, că administrarea preparatelor de ovar măresc în mod însemnat eliminarea calciului. Relativ la curba azotului, după Chabrié, n-ar fi modificată în mod însemnat. Tot așa și Gomès crede că ureea nu este influențată de castrație.

Din contră, Senator și eu, împreună cu Papinian, am constatat mărirea evidentă a ureei sub influența opoterapiei ovariene, iar la o femeie castrată, a cărei analiză de urină am publicat-o împreună cu Goldstein, am constatat din contră o scădere însemnată a ureei.

După Chabrié cantitatea acidului carbonic eliminat și a oxigenului absorbit diminuă considerabil la începutul tratamentului, apoi rămîne staționar. Din acest din urmă punct de vedere, cel puțin cînd este vorba de specia umană, ar fi poate încă rezerve de făcut, căci precum se știe Andral și Gavaret, Sonden și Tigerstedt au constatat că eliminarea acidului carbonic este mai mică la femeie decît la bărbat, că această deosebire este în legătură cu menstruația și că dispare în timpul sarcinii și cu stabilirea menopauzei. Este greu de văzut aici altceva decît o influență a ovarelor.

Oricum ar fi, modificările pe care castrarea le aduce în schimburile nutritive, se aseamănă foarte bine cu acelea observate în acromegalie, mai ales în ce privește retenția fosforului și a calciului. Aceste modificări au partea lor, credem, atît în explicarea fenomenelor metabolice din sindromul cu care ne ocupăm, cît și în exagerarea însemnată a proceselor de osteogeneză care îl caracterizează. Aceasta cu atît mai mult, cu cît există foarte des în acromegalie o atrofie sau cel puțin o lipsă de funcție a ovarelor și a testiculului și o abolire a secreției lor interne ce se traduce prin simptomele corespunzătoare.

Alte glande cu secreție internă intervin poate în patogenia acromegaliei, dar asupra acestui punct sîntem mai puțin fixați pînă acum.

Putem conchide deci, cu mici rezerve, că acromegalia este un sindrom ce rezultă dintr-o modificare a hipofizei, care duce la hiperfuncția acestui organ, la care se adaugă totdeauna poate o hiperfuncție paralelă a tiroidei, foarte adeseori persistența funcțiilor timusului și abolirea secreției interne a testiculelor sau ovarelor.

Teoria aceasta *poliglandulară*, susținută în parte de Massalongo, Joffroy și Mendel, este deci aceea care în starea actuală a științei, mi se pare ca mai în conformitate cu faptele.

Cam acelaşi lucru s-ar putea de altfel afirma şi despre gigantism care, conform părerilor lui Brissaud şi Henry Meige, Launois şi Roy, reprezintă acelaşi proces apărut înainte de terminarea osificaţiei.

Se pare chiar că sîntem îndreptăţiţi a crede că *gigantismul*, obţinut experimental la om sau la animale prin castraţie sau cel observat în urma alteraţiilor patologice ale glandelor sexuale, nu recunoaşte altă patogenie. Se ştie că există adeseori la femei în urma alteraţiilor ovarelor, o hipertrofie a tiroidei cu fenomene de hiperfuncţie. Féré a observat un caz de atrofie testiculară la un paralitic general urmată de hipertrofie a tiroidei. Acelaşi lucru a fost constatat în mod experimental de Cecca la animale. La rîndul său, Fichera a văzut în urma aceleiaşi operaţii o hipertrofie însemnată a hipofizei cu proliferarea celulelor eozinofile.

Într-un caz de gigantism publicat de Launois şi Roy găsim notată de asemenea această proliferare însemnată a celulelor eozinofile. Există deci, un adevărat sindrom anatomo-patologic, căruia în clinică îi corespunde acromegalia şi gigantismul.

Persistenţa timusului face parte din acest sindrom anatomopatologic (deşi poate lipsi). Experimental Calzolari şi Anderson au constatat că regresia timusului la animale este împiedicată sau întîrziată de castraţie, iar Noel şi Paton au văzut că această glandă creşte la cobai pînă în momentul dezvoltării glandelor sexuale şi numai atunci începe atrofia.



Cîţiva autori au semnalat cazuri de acromegalie fără alteraţii din partea hipofizei. Alteori în loc de hipertrofie există o atrofie cu scleroză. În aceste din urmă cazuri este vorba foarte probabil de un proces de regresie care a putut altă dată să producă o hiperfuncţie a glandei. Alte cazuri pot fi puse la îndoială ca diagnostic. Pe de altă parte, corpul pituitar n-a fost examinat microscopic în unele din cazurile în care a fost notat ca normal.

Silvestri a publicat un caz de acromegalie fără leziune a hipofizei, în schimb a găsit o tumoare mediastinală ce părea pornită din timus. Acest autor se întreabă dacă una singură din glandele ce intervin în creştere n-ar fi în stare uneori să producă acromegalia. Este de notat însă că în acest caz există o hipertrofie a tiroidei şi amenoree, deci abolirea sau cel puţin diminuarea însemnată a funcţiilor ovariene. Deci mai mulţi factori care asociaţi ar fi putut să producă acromegalia. Întrucît mă priveşte, cred însă că nu este demonstrat pînă acum că hiperfuncţia tiroidei sau abolirea funcţiei ovariene poate coexista cu o stare normală a secreţiei hipofizare.



Din cele arătate se vede că sîntem destul de aproape de a înţelege patogenia acromegaliei şi pe aceea a gigantismului. Nu putem însă afirma că o cunoaştem complet. Şi nu o vom cunoaşte decît în ziua cînd vom putea produce experimental ambele sindroame (gigantismul, cel pu-

ţin una din formele sale, se poate produce deja experimental prin castraţia timpurie).

Cercetările ar trebui, cred, conduse cam în modul următor. Ar trebui să se producă o hiperhipofizie (termenul este a lui Ballet şi Laignel Lavastine) fie administrînd, fie grefînd organul la animale. Ar fi util ca experienţele să se facă pe animale castrate de timpuriu şi poate ar fi bine să ne servim de hipofiza de la animale castrate. La unele animale, mai ales la cele mai înaintate în vîrstă, s-ar putea adăuga şi administrarea preparatelor de timus sau de tiroidă sau grefele de aceste organe.

Urmînd astfel vom ajunge poate să producem acromegalia în mod experimental şi vom avea confirmarea definitivă a teoriei poliglandulare. Îmi propun a face aceste experienţe care de altfel trebuie urmate multă vreme şi făcute în mare număr. Aş fi fericit dacă aş şti că şi alţi autori vor binevoi a le face mai curînd sau mai tîrziu.

Pe de altă parte, cum rolul hipofizei în creştere nu este destul de bine demonstrat, ar trebui să se poată distruge hipofiza la animale tinere evitîndu-se pe cît posibil traumatismele foarte mari care însoţesc azi experienţele de distrugere ale glandei pituitare. Ar trebui deci să ne servim de o metodă nouă. Fabricarea unui ser citotoxic cu acţiune electivă pentru corpul pituitar, analog cu acel făcut de curînd de Slătineanu pentru tiroidă, ar fi poate idealul din acest punct de vedere.



Înainte de a termina vom adăuga cîteva cuvinte relative la tratamentul acromegaliei. Idealul ar fi să ne opunem la progresul tumorii sau să determinăm regresia ei. Cum însă cunoaştem foarte puţin din etiologia şi patogenia tumorilor, pentru un moment cel mai bun lucru ce ne rămîne de făcut este să împiedicăm evoluţia procesului patologic aducînd pe cît posibil metabolismul la starea normală sau în vecinătatea acesteia.

Moraczewski, care a făcut mai multe cercetări din acest punct de vedere, a ajuns la concluzia că nitratul de argint în doza de 0,18 cg pe zi, fosforul în doza de 5 mg pe zi sînt cele mai active din acest punct de vedere. O acţiune mai puţin însemnată o are oxigenul. Acest tratament însă n-ar putea fi utilizat decît în perioada de evoluţie cînd schimburile sînt încetinite. Cînd schimburile sînt din contra mărite, ceea ce corespunde probabil perioadei de distrugere, de degenerescenţă a hipofizei, un astfel de tratament n-ar putea fi decît vătămător. În aceste din urmă cazuri opoterapia pituitară ar putea fi încercată deşi sînt încă rezerve de făcut. Oricare ar fi tratamentul este necesar ca înainte de a-l începe să stabilim bilanţul nutriţiei sau să facem cel puţin o analiză cantitativă a urinei pentru a ne putea orienta atît asupra indicaţiilor cît şi asupra efectelor tratamentului. Pentru a constata aceste efecte va fi necesar să stabilim, din nou, în timpul sau şi după tratament, bilanţul nutriţiei sau să facem analiza cantitativă a urinelor.

Din cele relatate asupra efectelor glandelor sexuale, atît asupra metabolismului cît şi asupra creşterii, se vede că opoterapia ovariană sau

testiculară pare foarte indicată atît în acromegalie cît şi în gigantism, bineînţeles în perioada de evoluţie a bolii.

Este drept că Napier a încercat, fără succes, opoterapia ovariană într-un caz de acromegalie. Aceasta nu trebuie să ne împiedice să întrebuinţăm acest tratament cu cît putem spera că am putea să obţinem prin acest tratament nu numai oprirea evoluţiei tumorii şi hipergenezei osoase ci chiar o regresiune a acestora. Într-adevăr, Fichera a stabilit prin experienţe foarte interesante nu numai că hipofiza se hipertrofiază la animalele de ambele sexe prin castraţie dar şi că injecţiile de extract *testicular* la un clapon readuc structura glandei pituitare aproape de aceea pe care acest organ o are la cocoşul normal.

Avînd în vedere că tumoarea hipofizară din cazurile de acromegalie şi gigantism este de cele mai multe ori un adenom sau o hipertrofie simplă a glandei nu este nelogic să ne gîndim că opoterapia testiculară sau ovariană s-ar putea opune la proliferarea celulară a glandei pituitare.

Injecţiile de ser citotoxic în anumite doze ar putea de asemenea poate să se opună procesului proliferativ fără să altereze prea mult organul.

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

РЕЗЮМЕ

В этой работе, написаниой в 1905 году, широко рассматриваются иатогенетические теории акромегалии. В период, когда экспериментальные результаты наблюдений были незначительными и противоречивыми, автор поддерживался мнения, что данное дистрофическое состояиие обусловливается мозговым придатком, а имеино, избыточной функциональной активностью вышеуказанной железы. Обобщив клинические данные и результаты опытов, проведенных предыдущими авторами, акад. И. К. Пархон считает, что акромегалию нельзя приписать лишь функциональной недостаточности мозгового придатка. Затем затрагивается вопрос патогенеза акромегалии в свете обменных изменений и указывается на значение изучения пищевого баланса у больных, страдающих этим синдромом, а также при возможных экспериментальных исследованиях с воспроизведением гипергипофизарной активности.

Выявляется также значенне других желез внутреиней секреции в патогенезе акромегалии: вилочковой железы, яичиика, семенников, щитовидной железы.

В заключеиие автор отмечает, что акромегалия является синдромом, вызванным гииофизарной гиперфункцней, при которой, однако, довольно часто наблюдается повышение функциоиальной активностн щитовидной и вилочковой желез, а также понижение функциональной активности янчников и семенников.

Затем указываются пути изучения данной проблемы, с целью экспериментального разрешения поставленной задачи.

В последней главе работы, посвященной вопросам лечения указанного синдрома, подчеркивается, что необходимо коррегирование обменных изменений до тех пор, пока опухолевый процесс, вызывающий акромегалию, пе поддается терапевтическому влиянию.

Эта терапия должна носить эндокринный характер и заключаться в назначении железистых препаратов, тормозящих функцию мозгового придатка, т. е. в применении тестикулярных и овариальных экстрактов.

Автор считает, что опухолевый процесс поддается эндокринному лечению, причем эта идея была высказана в то время, когда еще не была известна железистая терапия опухоли.

PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT DE L'ACROMÉGALIE

RÉSUMÉ

Dans ce travail, datant de 1905, l'auteur fait une ample analyse des théories sur la pathogénie de l'acromégalie. Il partage l'opinion selon laquelle cette dystrophie reconnaîtrait une cause hypophysaire, c'est-à-dire qu'elle serait due à un excès fonctionnel de cette glande. Ces considérations sont faites à un moment où les résultats expérimentaux étaient encore peu nombreux et discordants. De la synthèse des données cliniques et des résultats des expériences faites par les auteurs qui l'ont précéde, il conclut que l'on ne saurait attribuer l'acromégalie à un déficit fonctionnel de l'hypophyse. Abordant la pathogénie de l'acromégalie sous l'angle des échanges métaboliques, l'auteur démontre l'importance de l'étude d'un bilan de la nutrition, chez les malades présentant ce syndrome et dans les éventuelles recherches expérimentales par lesquelles on réaliserait l'hyperhypophysie.

Il relève également l'importance, dans la pathogénie de l'acromégalie, d'autres glandes à sécrétion interne, tels le thymus, l'ovaire, le testicule, la thyroïde.

L'auteur en conclut que l'acromégalie est un syndrome d'hyperfonction hypophysaire, mais souvent avec intervention d'une exagération des fonctions de la thyroïde et du thymus ainsi que d'une hypofonction des ovaires ou des testicules.

Il montre plus loin les voies qu'il faudrait suivre afin de trouver la solution expérimentale du problème.

Dans la dernière partie de l'article, consacrée au traitement de ce syndrome, l'auteur démontre que la correction des modifications métaboliques s'imposerait, aussi longtemps que le processus tumoral, qui détermine l'acromégalie, ne peut être influencé.

La thérapeutique devrait être endocrine, c'est-à-dire par des produits préparés à partir des glandes qui ont un pouvoir inhibant sur la fonction de l'hypophyse, notamment testicule et ovaire.

A une époque où la thérapeutique glandulaire des tumeurs n'était pas encore connue, l'auteur considérait déjà que le processus tumoral même pourrait être influencé par un traitement endocrinien.

BIBLIOGRAFIE

1. Gilbert Ballet et Laignel Lavastine, *Un cas d'acromégalie avec lésions hyperplasiques du corps pituitaire, du corps thyroïde et des capsules surrénales,* Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1905, nr. 2.
2. Gustavo Modena, *L'acromégalie,* Rivista Sperimentale di Freniatria, 1903, t. III—IV.
3. Guerini, *Sur une hypertrophie secondaire expérimentale de l'hypophyse,* Arch. ital. de Biol., 1905, vol. 43, p. 10.
4. C. I. Parhon, *Contribuţii la studiul schimburilor nutritive în acromegalie,* Bucureşti, 1903.
5. Lo Monaco et Van Rynberk, *Ricerco sulla funzione della ipofis extract,* Rivista di neuropatologia e freniatria, 1904.
6. Malcolm, J. Physiology, 1904, t. XXX.
7. Gh. Ghica, *Étude sur le thymus,* Paris, 1901.
8. Pittard, *La castration chez l'homme et les modifications qu'elle apporte,* Académie des Sciences, 8 iunie 1903.
9. Pirche, *L'influence de la castration sur le développement du squelette,* teză Lyon, 1902.
10. Parhon et Goldstein, *Sur l'existence d'un antagonisme entre les fonctions de l'ovaire et celles du corps thyroïde,* Archives générales de Médecine, ianuarie 1905.
11. Henry Meige, *Sur le gigantisme,* Archives générales de Médecine, octombrie 1902.
12. Launois et Roy, *Études biologiques sur les géants,* Paris, 1904.

ASUPRA UNUI CAZ DE GIGANTISM PRECOCE CU POLISARCIE EXCESIVĂ *

Vom relata în această lucrare observaţia unui bolnav care ni s-a părut demn de cea mai mare atenţie, nu numai prin raritatea tulburărilor pe care le prezintă, dar mai ales prin importanţa problemelor de fiziologie şi de patologie pe care aceste tulburări le ridică.

Am găsit pe acest bolnav expus într-un bîlci, de aceea observaţia lui va fi incompletă prin forţa lucrurilor. Totuşi am putut culege cîteva date destul de însemnate.

Este vorba de un tînăr de 15 ani în antecedentele căruia se constată *obezitatea* mamei. Dar această obezitate nu întrece limitele obişnuite. Tatăl nu prezintă nimic important. Dar *bunicul din partea mamei prezenta un tip desăvîrşit de acromegalo-gigantism.* Acum cîţiva ani l-am văzut pe acest bolnav expus la acelaşi bîlci împreună cu nepotul lui. Talia lui era de aproape 2 metri (nu avem cifra exactă). Avea figura glabră, un prognatism manifest al maxilarului inferior. Mîinile aveau aspectul unor lopeţi.

Bolnavul nostru actual mai are doi fraţi care au respectiv 7 şi 10 ani şi nu prezintă nimic anormal.

Mama lui ne spune că boala a debutat cam pe la patru ani, iar bolnavul nostru nu a început să meargă decît tot în acelaşi an. De aceea putem crede că nu era normal chiar de la naştere.

Bolnavul în vîrstă de 15 ani, prezintă o talie de 1,725 m, în vreme ce un copil normal de aceeaşi vîrstă are o talie de numai 1,513 m. Aşadar, bolnavul nostru întrece înălţimea copiilor de vîrsta lui cu 21,2 cm. Cifra ni se pare destul de importantă. El întrece chiar cu vreo 4 cm talia mijlocie a unui adult normal, talie care după Quételet este de 1,686 m. Putem deci spune că acest bolnav este un gigant pentru vîrsta lui. El se supranumeşte de altfel „gigantul naţiunii romîne".

Faciesul nu prezintă nimic anormal. Buza superioară începe să i se acopere cu peri, ceea ce este cel mai bun semn al unei pubertăţi care se manifestă. Coloritul feţei este roz şi fraged. Diferitele regiuni ale feţei sînt proporţionate. Nu se observă nici un prognatism şi nici o deformare amintind acromegalia. Din cauza adipozei excesive se observă o dublă bărbie. Ţesutul adipos al trunchiului este foarte mult dezvoltat şi în

---

* În colaborare cu J. Zalplacta. Publicat în Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1907, nr. 1.

regiunea mamară tegumentele fac o cută extrem de marcată. Mameloanele sînt înfundate și prin palpare în această regiune nu se descopăr noduli glandulari. Abdomenul, rotund și proeminent din cauza obezității, prezintă în regiunea liniei albe o dezvoltare moderată a sistemului pilos.

Bolnavul nu ne-a permis să examinăm organele sale genitale. Este foarte pudic și se roșește cînd i se face această cerere. Dar judecînd după dezvoltarea sistemului său pilos putem afirma că ele funcționează destul de bine, cel puțin în ceea ce privește secreția internă.

Membrele sînt rotunjite și foarte groase. Dimpotrivă, nu se observă nici o hipertrofie a extremităților, nici o lungire excesivă a membrelor inferioare în raport cu trunchiul ca la cea mai mare parte din giganți.

Iată acum cîteva măsurători ale circumferinței membrelor comparate cu acelea luate la un adult normal:

Circumferința brațului drept: 50 cm, la un adult normal: 30 cm. Așadar o deosebire de + 20 cm.

Circumferința antebrațului: 38,5 cm. La adultul normal: 27 cm. Diferență + 11,5 cm.

Circumferința coapsei drepte: 75 cm. La adultul normal: 48 cm. Diferență + 27 cm.

Circumferința gambei drepte: 58,5 cm. La adultul normal: 36 cm. Diferență + 22,5 cm.

După informațiile pe care le-am cules el cîntărește 246 kg, în vreme ce un adult de statură mijlocie nu cîntărește decît 65 kg și un copil de 15 ani 41 kg. Așadar greutatea lui în raport cu a unui adult normal ar fi superioară cu 181 kg și față de aceea a unui copil de 15 ani, cu 205 kg.

Trebuie, însă, să se facă unele rezerve asupra exactității acestor date, deoarece nu am avut noi înșine posibilitatea de a cîntări pe bolnav.

Nu ni s-a părut că bolnavul ar prezenta tulburări psihice. Înțelege lesne ceea ce i se spune și răspunde corect la întrebările ce i se pun. Dar nu am avut putința să facem un examen psihic mai aprofundat.

Observaţia noastră se mărgineşte la datele de mai sus, din care vom reţine punctele următoare:

1) *mama bolnavului este obeză,* dar nu excesiv;

2) *tatăl acesteia* prezenta un tip desăvîrşit de *acromegalo-gigantism;*

3) *bolnavul nostru este cu siguranță un gigant pentru vîrsta lui;*

4) *el prezintă în același timp o adipozitate excesivă.*



Acestea sînt punctele importante care se desprind din observaţia noastră. Să discutăm puţin acum patogenia tulburărilor prezentate de acest bolnav. El este mai întîi un gigant precoce. Dar care este patogenia gigantismului? Brissaud şi Meige admit că gigantismul şi acromegalia sînt expresia unei singure şi aceleiaşi tulburări care începe în primul caz înainte de încetarea creşterii în lungime, în al doilea după încetarea creşterii. Launois şi Rois împărtăşesc şi ei această părere.

Cunoaştem astăzi relaţiile patogenice care unesc acromegalia şi alteraţiile hipofizei, cu toate că se mai poate încă discuta asupra mecanis-

mului lor intim. Or, credem că se poate spune că gigantismul este un sindrom pituitar. La producerea lui se mai pot adăuga în unele cazuri hiperfuncţia, cel puţin parţială, a tiroidei, păstrarea prelungită a funcţiei timusului şi insuficienţa glandelor genitale. Avem în vedere aici secreţia lor internă.

La bolnavul nostru, secreţia internă a testiculelor, cel puţin din unele puncte de vedere, se face normal. El nu prezintă semne de hipertiroidism, cu toate că nu se poate exclude o intervenţie a acestei glande în creşterea exagerată a acestui tînăr.

Nu este probabil ca timusul lui să fie intact, căci mai cu seamă la giganţii şi acromegalii infantili, adică la acei la care pubertatea nu apare, timusul păstrează activitatea sa timp îndelungat, şi am putea crede împreună cu Andersohn şi Noël Paton că intrarea în funcţiune a glandelor genitale aduce involuţia acestui organ care aparţine copilăriei.

O experienţă recentă, pe care unul din noi a făcut-o cu Goldştein, tinde să arate că injecţiile cu extract testicular la animale tinere determină de asemenea involuţia precoce a timusului.

Dar ce să credem în cazul nostru despre starea glandei pituitare?

Sîntem dispuşi să admitem că factorul determinant al gigantismului precoce în cazul bolnavului nostru ar trebui mai cu seamă căutat într-o modificare hipofizară. Mai întîi, cu toate că, au fost studiate puţine cazuri de gigantism precoce, se pare că hipofiza ar fi alterată în această boală. Faptul s-ar desprinde din examenul radiografic al craniului pe care Hudovernig l-a făcut în interesantul său caz de gigantism precoce, publicat în „Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière" (1903 şi 1906). În acelaşi sens pledează cazurile de pubertate precoce coexistînd cu tulburări cerebrale şi survenite tocmai în urma unei afecţiuni care a interesat conţinutul cavităţii craniene. Aceste cazuri sînt îndeobşte întovărăşite de creştere exagerată. Or, în starea actuală a cunoştinţelor noastre, trebuie să admitem că, atît creşterea cît şi pubertatea sînt mai cu seamă produse de secreţiile interne.

În cazul în care o afecţiune acută interesează conţinutul craniului, determinînd ca urmare o creştere exagerată şi pubertatea precoce (în cazul lui Hudovernig), credem că sîntem îndreptăţiţi să ne gîndim că şi pituitara este de asemenea interesată. Se cunosc, de altfel, relaţiile strînse ce unesc această glandă cu organele genitale.

Dar ceea ce în cazul nostru ne face mai cu seamă să ne gîndim la o tulburare a funcţiei hipofizare, este acromegalo-gigantismul observat la unchiul bolnavului nostru.

Acest fapt ne face să credem că în familia lui se găseşte o adevărată *tară hipofizară.*

Faptul nu ar avea nimic neverosimil. Tulburările glandulare sînt destul de frecvente, şi, vorbind numai de pituitară, vom reaminti că Bonardi, Schwoner, Frankel, Schaffer au publicat cazuri de acromegalie ereditară.

Dar cum să explicăm în cazul nostru, acea extraordinară adipoză?

Sîntem de părere că, trebuie căutată cauza tot într-o tulburare a secreţiilor interne.

Din punct de vedere al acestui din urmă simptom, bolnavul nostru prezintă o asemănare izbitoare cu cazul publicat de către Magalhaes Lemos, caz pe care îl califică drept infantilism mixedematos, cu toate că nu trebuie să se admită, fără rezerve serioase, credem noi, un asemenea diagnostic într-un caz în care creşterea s-a efectuat normal sau chiar uşor exagerat.

Ştim desigur că infantilismul nu este incompatibil cu o creştere normală sau chiar gigantică; dar nu în infantilismul mixedematos se observă aceste fapte, ci în infantilismul testicular şi mai cu seamă hipofizar.

De altfel, acest autor a observat el însuşi că dacă într-un caz tratamentul tiroidian a fost urmat de o scădere foarte accentuată a greutăţii (32,250 kg în două luni), nu a fost cu putinţă să se combată tocmai unele simptome pe care le punea în seama mixedemului.

La drept vorbind, regresiunea acestor semne de mixedem este aproape nulă. Şi el conchide că această ameliorare parţială şi uşoară pare să indice că tiroida nu este singură responsabilă de tot acest complex morbid, unele fenomene prezentate de bolnav avînd poate o altă cauză.

În cazul de faţă ereditatea bolnavului este foarte încărcată şi pe lîngă aceasta mama avusese o emoţie puternică în timpul sarcinii (era să se înnece într-un naufragiu). Sprijinindu-se pe aceste fapte, autorul crede că mai ales ereditatea poate fi implicată în producerea stării somatice şi psihice a bolnavului său (din punct de vedere psihic era un infantil degenerat).

Ereditatea ar putea produce infantilismul în două chipuri:

1. Direct, tulburînd, prin ea însăşi şi fără intermediari, evoluţia ontogenică şi determinînd prin aceasta, întîrzieri sau opriri în dezvoltarea individului în ansamblu sau numai a unui aparat special.

2. Indirect, prin mijlocirea tiroidei şi poate a celorlalte glande cu secreţie internă.

Nu avem un punct de vedere format asupra acţiunii directe a eredităţii, dar vom remarca că obezitatea considerabilă a bolnavului studiat de Magalhaes Lemos nu a început decît la epoca pubertăţii.

Acest bolnav cîntărea 35 kg la 13 ani (cifra mijlocie la această vîrstă este de 33 kg), aşadar avea la vîrsta de 13 ani o greuetate normală. Apoi, progresiv, obezitatea s-a fixat, încît la 18 ani cîntărea 82 kg (în loc de 53,9 kg, cifra medie în starea normală) şi 160 kg la 37 de ani (în loc de 63,650 kg).

Începutul obezităţii spre epoca pubertăţii pledează, după părerea noastră mai degrabă în favoarea unei tulburări a glandelor cu secreţie internă, şi am văzut motivele pentru care credem că punctul de plecare în acest caz nu este glanda tiroidă. În acest caz trebuie să ne gîndim ca şi în cazul nostru, la o altă glandă.

Avem în vedere pituitara. În cazul nostru creşterea exagerată pledează în acest sens.

Dar o leziune a hipofizei poate să producă obezitate?

Se poate răspunde astăzi, fără şovăială, afirmativ, şi cu bună dreptate Paul Carnot, în excelenta sa lucrare despre „Diferitele tipuri patogenice de obezitate", a consacrat un capitol obezităţii hipofizare.

Cazurile lui Froelich, Mohr, Gläser, Wandsworth, Boyce şi Beadles, Stewarts, Berger, Fuchs, Zak, Stapler, Pechkranz, Bew, Dercum, în care leziunile hipofizei, mai cu seamă tumori, coexistau cu un grad mai mult sau mai puţin marcat de obezitate, dovedesc suficient realitatea unei *obezităţi hipofizare.*

Este drept că în cazul nostru, ca şi în acel al lui Magalhaes Lemos, nu este vorba de o obezitate banală, ci de o polisarcie excesivă.

O astfel de polisarcie poate oare să recunoască drept cauză o tulburare hipofizară?

Sîntem dispuşi să o admitem. Căci ni se pare puţin probabil că în cazul nostru tulburarea generală a dezvoltării să recunoască două cauze diferite.

Or, tara hipofizară de care am vorbit (şi de care depindea poate obezitatea mamei) şi faptul creşterii gigantice a bolnavului nostru sînt indicii, la el, a unei leziuni a glandei pituitare. Pare raţional să admitem, aşadar, că polisarcia să depindă tot de o alterare a acestei glande.

Pe de altă parte, Cyon a publicat observaţia unui copil de 12 ani, suferind de o dezvoltare considerabilă a scheletului, pe care a diagnosticat-o acromegalie (cu toate că şi aici trebuie făcute rezerve serioase), şi care cîntărea 54 kg (în loc de 29). În acest caz opoterapia pituitară a avut drept, rezultat, pe lîngă dispariţia sau scăderea celorlalte tulburări, ca aritmia cardiacă, durerile de cap, apatia intelectulă şi o scădere marcată a greutăţii, care a ajuns la cifra de 45 kg în şase săptămîni.

Aşadar în acest caz diagnosticul tulburării pituitare este verificat şi prin opoterapie.

În cazul nostru şi în acel al lui Magalhaes Lemos obezitatea este mai marcată, dar bolnavii sînt, şi ei, mai în vîrstă, şi se poate presupune că în cazul lui Cyon ea ar fi putut progresa dacă nu s-ar fi intervenit.

Probabil că este vorba de variaţii în raport cu vechimea leziunii, cu natura ei etc.

Oricum ar fi, *ipoteza* că în cazurile asemănătoare cu ale noastre şi al lui Lemos este vorba de tulburări hipofizare, ne pare demnă de a fi luată în consideraţie.

ОБ ОДНОМ СЛУЧАЕ РАННЕГО ГИГАНТИЗМА, СОПРОВОЖДАВШЕГОСЯ ИНТЕНСИВНОЙ ВОДЯНКОЙ ПОЛОСТЕЙ

РЕЗЮМЕ

Приводится случай одного больного в возрасте 15 лет, ростом в 1,725 м и весом тела, достигающим 246 кг; следовательно в данном случае речь идет о гигантизме с исключительно выраженным ожирением.

Из анамнеза вытекает умеренное ожирение матери больного и наличие акромегалического гигантизма у одного из дедов больного.

Автор объясняет как патогенез гигантизма, так и ожирение изменениями гипофиза, вероятно, наследственного характера. Впрочем, в этом случае подчеркивается тот факт, что речь идет не только об ожирении, но и о водянке полостей.

Автор приводит многочисленные аргументы из литературы по специальности, поддерживающие гипофизарную гипотезу патогенеза наблюдавшихся у больного эндокринных расстройств.

À PROPOS D'UN CAS DE GIGANTISME PRÉCOCE À POLYSARCIE EXCESSIVE

RÉSUMÉ

Il s'agit d'un malade de 15 ans, dont la taille atteint 1,725 m et le poids environ 146 kg, par conséquent un cas de gigantisme à obésité excessive. On retient, de l'observation, l'obésité modérée de la mère, un grand-père atteint d'acromégalo-gigantisme.

L'auteur incrimine les altérations hypophysaires — probablement héréditaires — tant pour la pathogénie du gigantisme que pour celle de l'obésité. Par ailleurs, l'auteur considère que, dans ce cas, il s'agit non seulement d'obésité, mais de polysarcie.

Il fournit des arguments, tirés de la littérature de spécialité, à l'appui de l'hypothèse hypophysaire de la pathogénie des troubles que présente le malade.

Academicianul C. I. Parhon pe cînd era medic secundar al Clinicii de neurologie — Spitalul Pantelimon din București

DIABET INSIPID LA O BOLNAVĂ DE TIP ACROMEGALOID ȘI LA ALTA ACROMICRICĂ *

Patologia hipofizei şi a nucleilor de la bază este actuală în endocrinologie iar studiul asociaţiilor morbide, plurisindromale, plurihormonale, a sindroamelor disociate etc., legate de aceste organe oferă cercetătorului un obiect pentru studii foarte interesante.

În această ordine de idei, ni s-a părut interesant să comunicăm pe scurt, observaţiile a două bolnave cu diabet insipid, dintre care una era acromegală sau acromegaloidă, iar cealaltă acromicrică (microsomică).

Bolnava *L. L.*, 27 de ani, din Piatra Neamţ, vine să ne consulte pentru o poliurie foarte accentuată, întovărăşită de polidipsie, insomnie, tremurături, nelinişte, crize de plîns, micşorarea poftei de mîncare, diminuarea ponderală. A scăzut în greutate de la 80 kg la 75 kg, în timp de o lună şi jumătate.

Nimic important în antecedentele eredocolaterale ale bolnavei.

Copilăria bolnavei s-a desfăşurat normal, nu a avut alte boli. Menstruaţia la 13 ani, menstrele erau regulate, nedureroase şi durau 3—5 zile. Acum 5 sau 6 ani ar fi avut o leucoree care a cedat după un tratament pe care îl ignorăm.

În 1935, ar fi avut o „răceală" a ovarelor şi de 6 ani suferă, iarna, de gripă sau de amigdalite.

Actuala sa boală datează de la finele lui noiembrie (1936), cînd bolnava a început să fie incomodată de o poliurie şi o polidipsie importantă. Bea pînă la 6 sau 7 l de apă în 24 de ore şi ar fi eliminat chiar o cantitate mai mare de cît cea absorbită.

Un tratament cu injecţii de pituitrină a dat rezultate puţin însemnate, apoi boala s-a agravat. Poliuria ca şi polidipsia s-au accentuat şi bolnava, foarte neliniştită şi incomodată de sete şi de nevoia de a urina, aproape că nu mai putea dormi. Poliuria este mai importantă noaptea.

La examenul clinic aspectul general al bolnavei este izbitor. Este vorba de o acromegaloidă dacă nu de o acromegală.

---

* În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1937, nr. 2.

Înălțimea 1,56 m, greutatea 75,5 kg. Tegumentele sînt roze și puțin pigmentate, pe buza superioară se constată o pilozitate fină.

Părul capului este negru, lucios și abundent. Părul din regiunile axilare și pubiene este de asemenea abundent. Pe membre, pilozitatea nu este accentuată. Țesutul adipos, destul de dezvoltat.

Radiografia craniului arată că grosimea și transparența oaselor craniene nu prezintă nimic deosebit. Protuberanța occipitală externă este accentuată. Șaua turcească, rotunjită, cu istmul strîmt și apofizele clinoide groase. Sinusurile frontale nu prezintă nimic deosebit. Circumferința craniului de 54 cm, curba fronto-occipitală de 33,6 cm. Diametrul transvers de 14,0 cm, cel antero-posterior de 14 cm. Indicele cranian de 82 cm. Capacitatea craniană de 1 380 cm^3.

Fața ovală alungită, oasele molare proeminente, prognatism inferior accentuat, arcadele sprîncenoase reliefate.

Înălțimea frunții de 5 cm, pe linia mediană, de 4 pe lături. Lărgimea de 11 cm. Sprîncenele, arcuite, dese, îmbinate. Distanța interoculară de 3 cm. Deschizătura palpebrală largă, exoftalmie moderată. Luciul privirii, accentuat. Nasul drept, ascuțit, lung de 6,25 cm și larg de 3,5 cm. Buzele groase. Bolta palatină ogivală. Dinții în parte cariați și în parte distanți. Se observă șanțuri transversale pe incisivi și pe canini. Limba groasă cu tremurături fine. Lungimea urechilor, 6,25 cm, lărgimea, 3,25 cm.

Circumferința gîtului, 87 cm. Distanța mastoido-sternală, 18 cm, hioid-stern, 8 cm.

Cușca toracică bine dezvoltată. Abdomenul nu prezintă nimic particular.

Edem discret al gambelor. Nimic anormal respirator. Cîțiva ganglioni hilari calcificați pe radiografia pulmonară. Pulsul 80 pe minut. Tensiunea arterială 15,5/11.5. Primul zgomot al cordului ușor întărit.

Ficatul percutabil pe 8 cm, splina nepercutabilă. Nu se constată tulburări ale sensibilității și motilității; nu are tulburări pupilare.

Reflexe osteotendinoase vii.

Examenul sîngelui: Reacția Bordet-Wassermann și Meinicke, negative, hematii: 5 230 000 (25.I.1957). Leucocite: 4 000. Ureea sanguină 20 mg%, glicemia 162 mg%, cloruremie 6,55 mg%, Ca 10,7 mg%, K 15,3 mg%, K: 1,49, colesterol 320 mg% (examen făcut de G. Werner).

Analiza urinei, la 23 ianuarie, arată o cantitate de 16,800 l; densitatea 1 000, aciditatea 0,73 (în HCl). Glucoză, albumină, acetonă, acid diacetic, indican, pigmenți și acizi biliari, absenți; rare leucocite și epitelii ale căilor urinare inferioare.

O altă analiză făcută la 26 ianuarie, arată o cantitate de urină de 18 l cu 5,44 g uree ‰; la 17 februarie 4,79‰ pentru 9 l de urină (examen efectuat de D. Dragomirescu).

Examenul endocrin, în afara semnelor deja menționate, arată predominanța etajului facial inferior legată de înălțimea mandibulei, mîinile late cu degetele lungi și mai mult subțiri (hipofizară cu hipertiroidie).

În legătură cu lobul posterior al hipofizei, în afară de poliuria pe care am menționat-o și în legătură cu acest simptom se constată: uscăciunea gurii și a faringelui, buzele aderente de gingii (saliva vîscoasă), limba uscată, masticația și deglutiția sînt dificile. Setea este foarte mare și dacă întîrzie să bea, simte dureri frontale sub apofizele orbitare externe. Cîteodată, vărsături alimentare. Tremurături generalizate. Diminuarea poftei de mîncare. Aceste fenomene au dispărut în urma a 12 injecții cu pyton (extract de lob posterior organon) de 3 unități Vögtlin. Salivația devine chiar exagerată.

Această ameliorare a mers paralel cu diminuarea diurezei. Somnul revine, bolnava are o mină excelentă și este foarte bine dispusă.

Din punct de vedere tiroidian, anumite simptome deja menționate ne fac să ne gîndim la o ușoară tendință spre hipertiroidie.

Ca volum, glanda nu este mărită.

Din punct de vedere paratiroidian, notăm absența semnului Chvostek. Carii dentare pe premolari și pe incisivul median superior stîng, eroziuni pe suprafața triturătoare a caninilor (dinte în tirbușon). Incisivii inferiori sînt împlîntați oblic. Șanțuri transversale pe incisivi și pe canini. Din punct de vedere ovarian menționăm că bolnava este normal menstruată și că dezvoltarea mamelelor este normală.

În al doilea caz, este vorba de o femeie de 30 de ani, căsătorită, a cărei mamă a murit la 60 de ani de cancer gastric, iar tatăl, la 65 de ani de aortită. Părinții ca și cei doi frați aveau o constituție mai degrabă robustă. Bolnava a avut, în copilărie, tuse convulsivă și pojar. Menstruația a apărut pe la 15 ani. Ciclul menstrual survenea destul de regulat, cîteodată cu o întîrziere de 2 pînă la 5 zile. Durata menstrelor era de 4—5 zile, cu dureri care au dispărut după căsătorie. Neagă bolile venerice. De un an, menstruația întîrzie 3—5 zile, iar fluxul nu durează mai mult de 2—3 zile. O singură sarcină, copilul a murit la naștere. Boala actuală datează din copilărie (8—10 ani) cînd părinții au observat poliuria și polidipsia. De 6 ani, cantitatea de urină crește, ajungînd la 10—12 litri pe zi; în același timp setea devine mai intensă. De cîțiva ani, diminuarea auzului, vîjîituri în urechea dreaptă. Din cînd în cînd, simte furnicături în partea dreaptă a corpului (în membre) și chiar dureri.

Cîteodată simte înțepături dureroase în regiunile occipitală și retroauriculară. Se simte obosită, uneori chiar și dimineața. A remarcat și o senzație de greutate în cap, precum și o diminuare a memoriei.

Este vorba de o bolnavă scundă de 1,42 m a cărei greutate este de 47 kg. Tegumentele sînt mai mult palide; sistemul pilos nu prezintă nimic particular, părul pubian de tip feminin. Țesutul adipos normal. Circumferința craniană: 54,4 cm. Fața este puțin îmbătrînită. Înălțimea frunții: 4,75 cm pe regiunea mediană, 4,5 cm, lateral. Lărgimea frunții: 13 cm. Sprîncenele arcuite, destul de stufoase, îmbinate pe linia mediană. Distanța interoculară: 2,5 cm. Deschizătura palpebrală rotundă și puțin accentuată. Din toate punctele de vedere ochiul funcționează normal. Nasul mic, lung de 5 cm, larg de 2,5 cm. Gura mică, pe buza superioară cîteva fire rare de păr. Dentiția cu cîteva carii. Limba prezintă mici tremurături. Bărbia mică, înălțimea: 2,75 cm. Circumferința gîtului: 30 cm. Distanța mastoido-manubriană: 16 cm; hioid-furculiță sternală: 6 cm. Mamelele mai degrabă mari, cu mult țesut glandular și cu secreție lactată bilaterală ce se poate pune în evidență prin presiune. Abdomenul cu țesutul adipos, relativ dezvoltat. Mîinile sînt mici, late de 8 cm (cu policele). Lungimea piciorului este de 19 cm; lățimea de 6,7 cm.

Nimic patologic pulmonar. Dedublarea inconstantă a celui de-al doilea sgomot cardiac. Tensiunea arterială 10,5/7. Pulsul 72—84 pe minut. Ficatul percutabil pe 8 cm. Punctul cistic este sensibil. Splina nu este percutabilă.

Din punct de vedere neurologic: pupile miotice, fără tulburări ale reflexelor. Reflexele osteotendinoase sînt vii. Examenul auricular arată o otită adesivă, în partea dreaptă. Reacțiile Bordet-Wassermann și Meinicke sînt negative.

Radiografia craniană arată că oasele au grosimea normală, dar transparența pare micșorată. Șaua turcească de formă rotunjită, adîncă, cu apofize clinoide subțiri, ascuțite. Sinusurile frontale mici.

Cantitatea de urină în 24 de ore = 10,500 l, densitatea 1000. Aciditatea în HCl = 1,46; cloruri = 3,89‰; ureea = 5,04‰; acidul uric = nedozabil; urme de albumină; nu există glucoză, acetonă, acid diacetic, urobilină, pigmenți și acizi biliari. Hemoglobina prezentă. În sediment epitelii turtite. La 11.II, ureea = 3,91‰ (cantitate de urină 6 000 ml). La 17.II, ureea = 5,17‰ (cantitate de urină 7 000 ml).

Examenul histologic al sîngelui arată 4 500 000 hematii, 9 000 leucocite. Polinucleare, neutrofile, 77% ; bazofile 0% ; eozinofile 3% ; monocite mari 0% ; mijlocii 3% ; mici 15% ; forme de tranziție 2%. Din punct de vedere chimic: glicemia 1,15 mg% ; calcemia 9,3 mg% ; colesterolemia 180 mg% ; kalemia 0,191 mg%.

Din punct de vedere endocrin, și în afară de diabetul insipid de care suferă bolnava, trebuie reținut talia mică, dimensiunile de asemenea mici ale mîinilor, gurii, feței, deci o stare de acromicrie și în general de microsomie. Nu prezintă tulburări ale tiroidei, care este palpabilă fără a fi mărită. Pulsul: 84. Nu are tremurături, nervozitate și nici sensibilitate exagerată la frig.

Din punct de vedere paratiroidian reținem tendința spre hipocalcemie. Semnul Chvostek este absent. Prezintă rareori furnicături în membre și contracții fasciculare în mușchii palpebrali. Timusul nu este percutabil. Din punct de vedere ovarian, am menționat deja diminuarea menstruației (de un an).

Cele două observații, care preced, sînt interesante din mai multe puncte de vedere. Mai întîi, ele realizează două forme diferite de sindroame hipofizare bihormonale.

În primul caz, este vorba de un sindrom hiperhormonal-antehipofizar și hiporetrohipofizar.

În al doilea caz, este vorba de un sindrom hipohormonal antehipofizar și hiporetrohipofizar.

Vrem să spunem că în primul caz, secreția hormonului de creștere este exagerată pe cînd a hormonului retrohipofizar (pitresina?) este micșorată. Aceasta din urmă este redusă de asemenea și în al doilea caz, însă secreția hormonului de creștere al lobului anterior este și ea micșorată.

Acestei deosebiri dintre cele două cazuri îi corespunde oare un aspect diferit al diabetului insipid? În primul caz, diureza și glicemia sînt mai mari decît în cel de-al doilea.

Aceste deosebiri țin oare într-adevăr de excesul de activitate al lobului anterior, în primul caz și de hipofuncția sa în al doilea? Se pare că în adevăr, așa este. Știm astăzi, că antehipofiza secretă un hormon contrainsular, hiperglicemiant. Pe de altă parte, lobul anterior pare să exercite o acțiune diuretică. Un alt fapt interesant de reținut din observațiile noastre este, cel puțin în primul caz, o tendință destul de pronunțată spre creșterea azotului urinar (mai ales a ureii). Această creș-

tere a fost mai marcată în primul caz. Ne putem gîndi la existenţa unei hipersecreţii a hormonului tireotrop, aceasta excitînd prin intermediul tiroidei activitatea hepatică.

În sfîrşit, în al doilea caz, există o secreţie lactată, în afara sarcinii. Am observat deja acest fenomen, într-un caz publicat anterior şi cu această împrejurare am discutat interpretarea acestui fenomen pe care unul din noi îl semnalase (cu Ballif şi Z. Caraman), printre altele, într-un caz de acromegalie.

Să reţinem, de asemenea, în ambele cazuri, efectul remarcabil al tratamentului cu extract de lob posterior de hipofiză (injecţii cu pyton) şi mai ales sub formă de pulbere retrohipofizară administrată pe cale endonazală. Acest ultim tratament ne pare superior injecţiilor, căci poate fi repetat mai des.

Pulberea administrată prin aspiraţie pare, în afară de aceasta, că acţionează într-un mod mai lent, mai puţin brutal şi deci mai apropiat de starea fiziologică, în cursul căreia hormonul retrotipofizar este secretat şi resorbit în cantităţi mici şi în mod continuu.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, НАБЛЮДАВШИЙСЯ У БОЛЬНОЙ АКРОМЕГАЛОИДНОГО ТИПА И У БОЛЬНОЙ С ГИПОФИЗАРНОЙ КАРЛИКОВОСТЬЮ

РЕЗЮМЕ

Приводятся два случая гипофизарных двугормональных синдромов, заключающихся в комбинации несахарного диабета с акромегалоидным синдромом — в первом случае и с акромикрическим синдромом — во втором.

В первом случае гипосекреция антидиуретического гормона комбинировалась с гиперсекрецией соматотропного гормона (гормона роста), а в другом случае — с гипосекрецией того же гормона.

Авторы предполагают, что различное в двух описываемых случаях функцнональное состояние передней доли гипофиза, как это видно из конституции больных, оказало влияние на клиническую картину несахарного диабета.

Действительно, в первом случае полиурия и полидипсия гораздо более выражены так же, как и гликемия, по сравнению со вторым случаем.

Отмечается также повышение азота в моче, главным образом в первом случае, и наличие молочной секреции в отсутствии беременности — во втором случае, а также исключительно благоприятный эффект, достигнутый лечением порошком задней доли гипофиза (вводимым эндоназальным путем) у обеих больных.

DIABÈTE INSIPIDE CHEZ UNE MALADE DU TYPE ACROMÉGALOÏDE ET CHEZ UNE AUTRE, À ACROMICRIE

RÉSUMÉ

Présentation de deux observations de syndromes hypophysaires bi-hormonaux, consistant en une association du diabète insipide à un syndrome acromégaloïde, pour la première, et à un syndrome acromicrique, pour la seconde.

Dans le premier cas, l'hyposécrétion de l'hormone antidiurétique est associée à une hypersécrétion de l'hormone de croissance, et dans le second, à une hyposécrétion de cette dernière hormone.

Les auteurs estiment que l'état fonctionnel de l'hypophyse antérieure, différent dans les deux observations, ainsi que l'atteste la constitution des malades, a également influencé le tableau clinique du diabète insipide.

En effet, dans le premier cas, la polyurie et la polydipsie sont beaucoup plus accentuées, et la glycémie beaucoup plus importante, que dans le second.

On souligne également l'augmentation de l'azote urinaire, surtout dans le premier cas, et l'existence d'une sécrétion lactée en l'absence d'une grossesse, dans le second, comme aussi des effets particulièrement favorables de l'opothérapie, par voie endonasale, avec de la poudre d'hypophyse (lobe postérieur), chez les deux malades.

SINDROMUL HIPERHIDROPEXIC (HIPERRETROHIPOFIZAR) *

Împărţirea sindroamelor endocrine în sindroame hipo- şi hiperfuncţionale continuă a-şi păstra întreaga valoare, cu toate obiecţiunile ridicate de Gley şi alţi autori.

Nu avem decît să amintim sindroamele hipo- şi hipertiroidiene, hipo- şi hiperparatiroidiene, hiper- şi hipoanterohipofizare (acromegalie, acromicrie), hipo- şi hiperinsulinice, pentru a arăta cît de bine întemeiată este această împărţire.

Diabetul insipid poate fi privit ca un sindrom al insuficienţei lobului posterior al hipofizei (sau al lobului intermediar?) cu toate că legăturile sale şi cu centrii vegetativi ai bazei creierului sînt de necontestat.

Conform diviziunii indicate mai sus, trebuie să ne întrebăm dacă există şi un sindrom hiperretro- sau intermedio-hipofizar?

Sînt cîţiva ani de cînd am crezut că putem răspunde afirmativ la chestiunea ridicată mai sus, cu ocazia unei conferinţe pe care am făcut-o asupra sindroamelor hipofizare în cercul de studii de la clinica de neuro-psihiatrie din Iaşi.

Studiind bibliografia hipofizei am fost impresionaţi de unele date clinice sau experimentale.

Astfel Sternberg a observat un bolnav, în vîrstă de 65 de ani, prezentînd de cîtăva vreme o mare oboseală, anemie şi edeme. La examenul necropsic, s-a găsit, în afară de un cancer al stomacului o alterare a lobului posterior al hipofizei. Este vorba de o mică masă (mai puţin de 1 milimetru diametru) formată din celule nevroglice monstruoase (monstergliazellen, Stoerk). Autorul discută posibilitatea intervenţiei acestor celule, în exagerarea activităţii lobului posterior, astfel ca metabolismul hidric şi salin să fie influenţat, de unde apariţia edemelor.

În două cazuri ale lui Simien, tumori ale hipofizei, au fost, din punct de vedere clinic, cauza unor edeme generalizate.

Pe de altă parte, din punct de vedere experimental, Diesotti a găsit că greutatea broaştelor în imersiune — injectate prealabil cu un extract

---

* Publicat în Bull. mém. Soc. med. Hôp. Paris, 1933, 57, nr. 20.

retrohipofizar — crește cu 15—26% pe cînd greutatea martorilor neinjectați, nu crește decît cu 4%.

Brumm, Krogh, Gigou au făcut constatări analoge.

Aceste fapte clinice și aceste rezultate experimentale par a realiza un sindrom opozabil diabetului insipid, astfel cum am arătat și într-o lucrare publicată cu profesorul Marinescu.

O observație, relatată recent de Lesné, Lièvre și Boquier — are, din acest punct de vedere, o valoare experimentală.

Un copil (trei ani și jumătate), atins de diabet insipid, primi, pe cale nazală, 2 cg (într-o priză) de praf din lobul posterior al hipofizei. Imediat setea a dispărut și poliuria care era de 4—5 litri (greutatea copilului fiind de 16 kg), a dispărut și ea.

Patru ore după luarea medicamentului a survenit umflarea feței, o infiltrație profundă a tegumentelor, ascită și hidrotorax bilateral, toropeală și somnolență vecină cu coma, datorite probabil unui edem cerebral.

Greutatea bolnavului, nouă ore după priza nazală, a crescut cu 1600 g, adică cu o zecime.

În timpul primelor 18 ore după luarea medicamentului, diureza nu a fost decît de 750 ml. Dimpotrivă, după 18 ore pînă la 24 ore, diureza a fost de 1,1/2 litri.

Setea n-a apărut decît după trecerea a 18 ore, adică după terminarea acțiunii hipofizei.

S-a redus atunci doza la 3 cg pentru 24 ore, în doze fracționate de 5 mg în 6 prize, ceea ce a permis să se evite accidentele inițiale, dar nu și variații în greutate, mergînd brusc, pînă la 2 kg.

Reîntoarcerea diurezei la normal era însoțită de o slabă scădere a cifrei protidelor din serum, care treceau de la 82 g la 77 g la litru, în timp ce durata testului Aldrich și Mac. Clure, trecea de la 65 la 90 minute.

Faptele de mai sus ne permit să stabilim existența unui sindrom opus diabetului insipid, pe care îl vom numi : *sindrom hiperhidropexic sau hiperretrohipofizar,* caracterizat prin următoarele simptome :

a) Scăderea cantității de urină (eliminată în 24 ore) ;
b) augmentarea densității ei ;
c) scăderea setei ;
d) retenția exagerată a apei, de unde ;
e) tendința marcată a infiltrației țesuturilor ;
f) creșterea ponderală, adesea foarte importantă ;
g) întîrzierea eliminării apei ingerate ;
h) creșterea duratei resorbției bulei de edem (în testul Aldrich și Mac. Clure).

Studiul temeinic al acestui sindrom va duce poate la multiplicarea numărului simptomelor. Dar de pe acum el trebuie cunoscut.

Cazurile citate de Sternberg și Simien sînt singurele din literatura medicală în care sindromul pare a fi apărut în mod spontan.

Dar aceasta, după părerea noastră, se datorește faptului că clinicienii n-au gîndit la posibilitatea acestui sindrom.

După cît ni se pare, el se găsește adesea asociat cu alte sindroame hipofizare sau neuro-vegetative și mai ales cu obezitatea.

Într-un caz asemănător, pe care l-am observat cu Caraman și Barth, era vorba de o femeie atît de obeză și ale cărei țesuturi erau atît de întinse, încît pielea a crăpat și s-a ulcerat. La acest nivel s-a scurs o mare cantitate de lichid.

Două injecții cu un diuretic mercurial (salirgan) au produs o diureză puternică (6 și 4 litri). Bolnava a fost mult ușurată prin această pierdere de apă.

Ne propunem să revenim asupra acestui subiect, după cercetări mai aprofundate.

Scopul acestei comunicări este numai de a atrage atenția clinicienilor asupra acestui sindrom, atît de interesant și care trebuie să se întîlnească într-un destul de mare număr de cazuri.

VIRILISM PILAR ŞI PROLANURIE *

Virilismul pilar reprezintă una din tulburările endocrine cele mai frecvente şi cele mai neliniştitoare ale femeilor.

Patogenia sa rămîne destul de obscură, căci adenomul corticosuprarenal poate fi incriminat numai în unele cazuri.

Ca şi alţi autori, unul din noi, cu Charlotte Ballif şi Z. Caraman, şi-a îndreptat, deja de multă vreme, atenţia asupra intervenţiei posibile a hipofizei şi tot ce ştim astăzi, asupra raporturilor acestui organ cu funcţiile glandelor genitale, justifică acest punct de vedere.

Anumite cazuri de virilism se observă după menopauză şi ştim astăzi, că în timpul acestei epoci ca şi după castrare, se observă creşterea prolanemiei şi prolanuriei.

Dar, se întîmplă acelaşi lucru oare şi în alte cazuri de virilism?

Ne-am propus să răspundem la această întrebare şi în acest scop am studiat prolanuria în 12 cazuri de virilism pilar, a căror vîrstă varia între 18 şi 81 de ani.

Dăm aici rezultatele noastre.

1. *S.*, 20 de ani. Pilozitate facială. Oligomenoree. Foliculină 10 U.S. Prolan A 80 U.S.‰.

2. *P.*, 18 ani. Pilozitate facială, a bărbiei, şi cervicală. Prolan A 200 U.S.‰.

3. *M. Z.*, 81 de ani. Fire de păr dese pe bărbie şi mai puţin dese în regiunea preauriculară. Prolan A 65 U.S.‰.

4. *A. O.*, 44 de ani. Fire de păr pe bărbie, pe buza superioară. Fire de păr abundente pe picioare. Prolan A 32 U.S.‰. Nici un fel de tulburări menstruale, după afirmaţia bolnavei.

5. *M.*, 34 de ani, castrată. Fire de păr puţin abundente pe bărbie. Prolan A 65 U.S.‰.

6. Femeie (25 de ani?). Fire de păr destul de abundente pe bărbie şi pe membre. Prolan A 32 U.S.‰.

7. *E. P.*, 57 de ani. Castrată de 10 ani. Pilozitate pe bărbie. Prolan A 30 U.S.‰.

---

* În colaborare cu Şt.-M. Milcu, Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1935, nr. 5.

8. *U. F.*, 30 de ani. Pilozitate facială şi pe membrele inferioare. Dispoziţie feminină a părului pubian. Prolan A sub 30 U.S.‰.
9. *E. G.*, 19 ani. Pilozitate facială şi mai ales pe bărbie. Prolan A 60 U.S.‰.
10. *M. C.*, 65 de ani. Pilozitate facială pe regiunea laterală a feţei, începînd de la regiunea temporală, pe bărbie, pe buza superioară şi pe membrele inferioare. Prolan A 32 U.S.‰.
11. E. G., 41 de ani. Pilozitate pe bărbie şi pe buza superioară. Prolan A mai puţin de 20 U.S.‰. Fără tulburări menstruale.
12. *F. D.*, 50 de ani (menopauză de un an). Pilozitate facială. Prolan A 50 U.S.‰.

Prin urmare, din 12 cazuri de virilism pilar, s-a găsit de 11 ori creşterea prolanuriei. Poate că, dacă examenele ar fi fost repetate, s-ar fi constatat acelaşi lucru şi pentru al 12-lea caz.

În literatura medicală, în legătură cu cercetările şi rezultatele noastre, găsim lucrarea lui D. H. Neumann (1934), care afirmă că anumite femei cu pilozitate de tip viril prezintă o reacţie pozitivă pentru hormonul antehipofizar, reacţie care este negativă în alte cazuri. Reacţia pozitivă este mai frecventă cînd există tulburări funcţionale ale ovarelor fără a se putea stabili un raport între pozitivitatea reacţiei şi importanţa tulburărilor ovariene.

Berlinger, la o femeie hipertensivă, cu virilism pilar şi cianofilie hipofizară, notase de asemenea fără a insista, reacţia pozitivă pentru prolan.

Marea frecvenţă pe prolanurii în virilismul pilar indică participarea hipofizei în acest sindrom de pilozitate anormală. Dar participarea hipofizei este oare primitivă sau secundară?

Dacă a doua eventualitate este foarte verosimilă în virilismul care se dezvoltă după menopauză, trebuie să fim mai puţin afirmativi, cînd este vorba de femei tinere care n-au avut boli ale aparatului genital şi cu atît mai mult la fetele tinere, care nu au tulburări menstruale importante [1]).

În asemenea cazuri, trebuie să te gîndeşti şi la posibilitatea unei tulburări hipofizare primitive şi trebuie să te întrebi, dacă o cantitate anormală de prolan nu ar putea fi făcută răspunzătoare, cel puţin într-o oarecare măsură, în patogenia virilismului pilar?

Dar în ce mod, hiperprolanemia ar putea oare interveni?

De curînd, Errique Cantelo invocase un deficit al acestui hormon în anumite tulburări a sistemului pilos la omul adult (alopecia obişnuită).

La femeie, ne putem gîndi la creşterea anumitor lipoizi ovarieni şi aceasta cu atît mai mult cu cît rolul lipoizilor în dezvoltarea sistemului pilos a corpului, păruse de mult timp probabil unuia din noi.

---

[1]) Într-un caz, observat de noi, după prezentarea acestei comunicări, referitor la o fată de 24 de ani, cu virilism pilar foarte accentuat, prolanuria (A) era de 360 U.S. Prolanul B era de asemenea prezent în urină. Această tînără nu prezenta tulburări menstruale, nici în ceea ce priveşte ritmul, nici în ceea ce priveşte durata menstrelor.

Virilismul corticosuprarenal, cel apărînd în tumori ale corpului galben (cazurile lui Cosăcescu şi Drăgănescu, Georgescu şi Dinischiotu) sprijină acest punc de vedere.

În cercetările noastre, am avut în vedere, mai ales, prolanul A (de maturaţie). Pe viitor, va trebui dat mai multă atenţie şi prolanului B.

Prolanul A ar putea de asemenea să aibă un rol în patogenia virilismului.

Anumite fapte par, în orice caz, să pledeze în favoarea acestui punct de vedere.

Pare să existe un raport între degenerescenţa chistică a ovarelor şi hiperfuncţia hormonului de maturaţie. Într-un caz de virilism pilar, relatat de unul din noi cu Goldstein, ovarul drept era sediul unui chist cît un ou de găină.

Un chist ovarian multilocular cu pedicul torsionat a fost găsit într-un caz de virilism foarte caracteristic, studiat de Alberti (1908).

Unul din noi a relatat, cu Aburel, observaţia unei bolnave cu virilism pilar la care existau semnele unei tumori ovariene. S-a extirpat un ovar polichistic. În peretele formaţiilor chistice, s-au găsit numeroase celule, încărcate cu granulaţii lipoidice. În timpul operaţiei, ovarul opus a fost găsit cu aspect normal. Dar în urmă, am fost informaţi, că acest ovar a suferit şi el o transformare chistică, ceea ce pare să indice, că există la această femeie un factor în afară de ovare, care a influenţat structura şi starea funcţională a acestora din urmă.

СИНДРОМ ВИРИЛИЗМА С ВЫРАЖЕННОЙ ВОЛОСАТОСТЬЮ И ПРОЛАНУРИЕЙ

РЕЗЮМЕ

Задолго до появления этой работы, автор обратил внимание на возможное влияние гипофиза на патогенез вирилизма с выраженной волосатостью.

С целью проверки высказанной гипотезы, он произвел дозировку выделения пролана в моче у 12 женщин в возрасте от 18 до 81 года, страдавшими вышеуказанным заболеванием.

У 11 больных было обнаружено повышенное выделение пролана А в моче. По всей вероятности, гипофиз принимает лишь вторичное участие в появлении вышеуказанной формы вирилизма, после климактерического периода, однако первичное нарушение гипофизарной активности весьма вероятно у молодых женщин, не страдающих заболеваниями половых органов или менструальными расстройствами.

Обсуждается механизм, при помощи которого повышенное выделение пролана в моче могло бы вызвать появление вирилизма, комбинированного с гипертрикозом.

VIRILISME PILAIRE ET PROLANURIE

RÉSUMÉ

Bien avant l'apparition de cette étude, l'auteur avait attiré l'attention sur la possibilité d'une intervention de l'hypophyse dans la pathogénie du virilisme pilaire.

Pour vérifier cette hypothèse, il a pratiqué le dosage de la prolanurie chez 12 femmes, âgées de 18 à 81 ans, atteintes de cette affection.

Le taux de prolan a été trouvé accru dans 11 de ces 12 cas. La participation de l'hypophyse est probablement secondaire dans le virilisme pilaire survenu après la ménopause; mais un trouble hypophysaire primitif semble vraisemblable chez les jeunes femmes indemnes d'affections génitales ou de troubles menstruels.

L'auteur discute le mécanisme par lequel la prolanurie pourrait engendrer le virilisme pilaire.

BIBLIOGRAFIE

C. I. Parhon, Charlotte Ballif et Zoe Caraman, *Étude anatomoclinique sur un cas de virilisme pilaire.* Revue française d'endocrinologie, 1925, t. III, nr. 3.

C. I. Parhon, *Sur les rapports du virilisme avec les altérations des centres végétatifs de la base du cerveau et de l'hypophyse,* Hommage au prof. G. Marinesco, București, 1932.

Berblinger, *Die Basophilen in Adenohypophyse und Neurohypophyse bei essentieller Hypotonie und Eklampsie,* Endocrinologie, 1935, 16, caiet 72.

Cantilo, *L'alopécie habituelle de l'homme adulte, défaut de l'équilibre hypophyso-génital,* Presse médicale, 1934, nr. 75, p. 1465.

I. Cossacesco et S. Drăgănesco, M. Georgesco et G. T. Dinischiotu, *Lutéinome de l'ovaire,* Presse médicale, 1931, nr. 68.

C. I. Parhon si M. Goldstein, *Asupra unor funcțiuni puțin cunoscute ale ovarelor,* Romînia medicală, octombrie 1900.

Alberti, *Ueber Trichosis Universalis mit Veränderungen im Sexualorgan.* Hegars Beiträge für Gynekologie und Chirurg., 1908, vol. 3, nr. 1.

C. I. Parhon et Aburel, *Sobre un caso de virilismo, en relacion con un ovario policuistico con pediculo torsionado,* Libro homenaje a Marañón, Madrid, 1929.

INFANTILISM-NANISM (SAU MICROSOMIE) ŞI POLIURIE PRIN INSUFICIENŢĂ HIPOFIZARĂ LA O BOLNAVĂ DE 15 ANI *

Observaţiile făcute asupra unei tinere sau mai degrabă a unui copil ni s-au părut demne de a fi relatate.

În adevăr, ele ridică mai multe probleme interesante de studiat.

Dar să relatăm mai întîi observaţia cazului.

M. J. V., în vîrstă de 15 ani, este primită în clinica endocrinologică la 17.IV.1937,

Este originară dintr-o regiune cu guşă endemică. Părinţii săi sînt dezvoltaţi normal.

Una din surorile tatălui este de statură mică.

Născută la termen, a început să umble la vîrsta de un an şi jumătate şi să vorbească, cam în aceeaşi perioadă.

Urmează regulat cursul primar şi mulţumeşte pe profesorii săi.

Creşterea a fost normală pînă la vîrsta de 8 ani, dar de atunci s-a oprit. La 7 ani a contractat varicela.

Către 8 ani a simţit dureri articulare, la 12 ani a avut o intoxicaţie alimentară.

De 2 luni are cefalalgii mai accentuate spre seară. De asemenea, observă dimineaţa greţuri, care dispar imediat ce mănîncă.

Este vorba de o fată de 1,16 m, avînd greutatea de 22,500 kg şi aparenţa exterioară a unui copil de 7—8 ani.

Tegumentele nu prezintă nimic deosebit. Părul castaniu este subţire şi destul de abundent. O pilozitate fină pe regiunea vertebrală coboară pînă la regiunea sacrată.

Rare fire de păr, lungi de 2—3 cm, pe faţa externă a antebraţului şi pe jumătatea inferioară a braţului.

Regiunile axilare şi pubiană sînt glabre. Ţesutul adipos, mijlociu dezvoltat. Acelaşi lucru pentru ţesutul muscular şi osos care laolaltă corespund aspectului normal la vîrsta aparentă a pacientei.

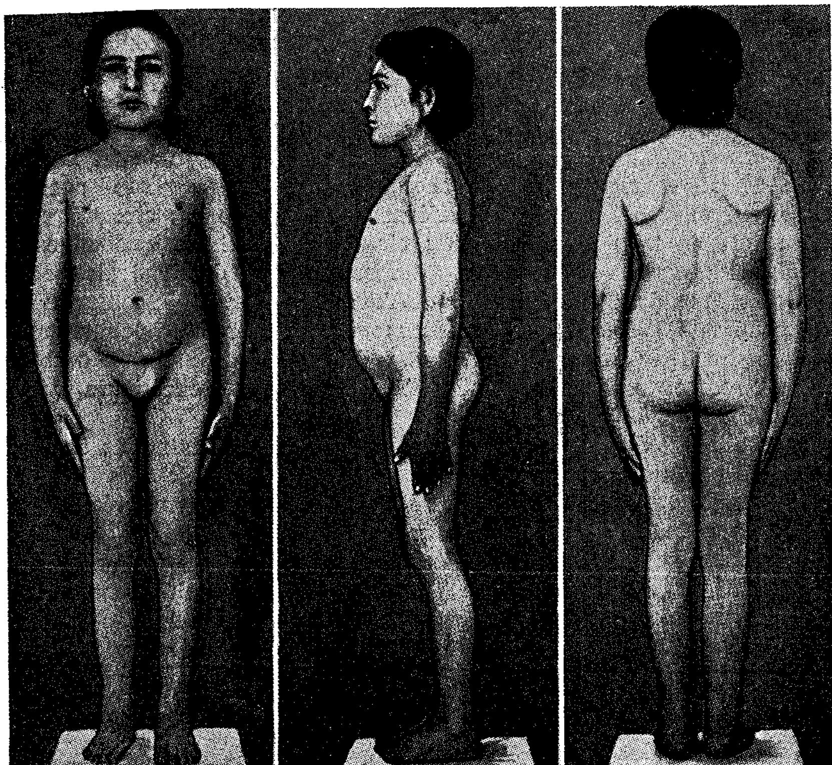
Examenul radiografic al craniului arată că dimensiunea oaselor şi grosimea lor corespund cu a celor de vîrstă aparentă, dar că transparenţa oaselor este mărită şi şanţurile vaselor meningee anterioare şi a diploei sînt aparente. Aspect uşor digitiform.

---

* În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug, Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1937, nr. 1.

Radiografia regiunii genunchiului arată o oarecare accentuare a transparenței osoase, precum și persistența cartilajelor de conjugare.

Aspectul radiologic al mîinilor și al regiunii radio-carpiane corespunde cu vîrsta de 8 ani. Cu toate acestea se remarcă o particularitate excepțională, adică prezența unei zone pseudo-epifizare, la extremitățile proximale ale metacarpienelor, celor două degete arătătoare.



Circumferința craniană = 50 cm. Curba fronto-occipitală = 29 cm. Diametrul antero-posterior = 16,7 cm. Diametrul transversal = 14,4 cm. Indice cefalic: 86. Capacitatea craniană — 1200 cm³. Fruntea înaltă de 5 cm pe linia mediană și de 3 cm lateral. Lărgimea frontală = 11 cm. Sprîncenele arcuite, mai rare în partea internă și externă, fără îmbinare mediană. Distanța interoculară = 2,5 cm. Deschizătura palpebrală, mijlocie. Strălucire accentuată a privirii. Nici o tulburare în aparatul vizual. Lungimea nasului 4,3 cm. Lărgimea = 2,4 cm.

Amigdalele normale. Buzele de dimensiuni mijlocii, ușor cianotice. Pilozitate fină pe buza superioară. Distanța nazo-labială = 1 cm. Dinții albi, unii sînt încălecați. Gingiile, palide-roz. Limba prezintă tremurături ușoare.

Urechile lungi de 5.5 cm, largi de 2 cm. Bărbia înaltă de 2,2 cm, prezintă un șanț median.

Gîtul lung de 15 cm (de la mastoidă la furculița sternală) sau de 6 cm (de la osul hioid la aceeaşi regiune).

Circumferința gîtului = 26 cm.

Fișa antropometrică

Înălțimea trunchiului, 59,1 cm; statura, 117 cm; înălțimea totală a capului, 17,4 cm; înălțimea auriculară a capului, 10,5 cm; înălțimea fizionomică a feței, 13,7 cm; înălțimea morfologică a feței, 9,1 cm; lungimea nasului, 4,3 cm; diametrul antero-posterior al capului, 16,7 cm; diametrul transversal al capului, 14,4 cm; distanța între arcadele zigomatice, 11,6 cm; distanța între unghiul mandibulelor, 8,5 cm; circumferința orizontală a capului, 50 cm; circumferința gîtului, 50 cm; lungimea sternului, 8 cm; perimetrul toracelui, 0,75 cm; lungimea peretelui anterior al abdomenului, 26,7 cm; lungimea peretelui anterior al trunchiului, 34,7 cm; distanța între acromioni, 26,1 cm; diametrul transversal al toracelui, 19,7 cm; diametrul transvers al toracelui, 19,7 cm; diametrul transvers bicrestal iliac, 19,3 cm; diametrul transvers bitrocanterian, 21,8 cm; diametrul antero-posterior al toracelui, 18,8 cm; circumferința toracică, 60 cm; circumferința toracică în inspirație maximă, 61 cm; circumferința toracică în expirație maximă, 58 cm; lungimea totală a membrului superior drept, 53,3 cm; lungimea totală a brațului drept, 22,5 cm; lungimea antebrațului drept, 15,6 cm; lungimea mîinii drepte, 15,3 cm; lungimea totală a membrului inferior drept, 60,8 cm; lungimea coapsei drepte, 31,0 cm; lungimea gambei drepte, 28,6 cm; circumferința brațului drept, 16,5 cm; circumferința coapsei drepte, 32,2 cm; circumferința gambei drepte, 22,9 cm.

Se observă vene în regiunea subclaviculară. Timusul nu este percutabil. Nu există glande mamare. Areola foarte redusă și mamelonul de asemenea. Coloana vertebrală fără deviații. Nimic deosebit abdominal.

Aparatul respirator nu prezintă nimic anormal; 22 respirații pe minut. Inima: dedublare inconstantă a zgomotului al II-lea. Tensiunea arterială 8,5/6,5 cm Hg. Radiografia cardio-vasculară arată că inima și aorta sînt de tip infantil.

Ficatul, 8 cm, fără nimic deosebit. Splina nu este percutabilă. Pofta de mîncare este păstrată. Nici o tulburare digestivă. Bolnava nu este menstruată.

Examenul urinelor: cantitatea 1840 ml. Densitatea 1005. Reacția ușor alcalină. Cloruri: 5,26 g‰, uree 19,42 g‰; acid uric nedozabil. Nu se constată albumină, glucoză, acetonă, urobilină, indican, pigmenții biliari, hemoglobină. Cristale de fosfat amoniaco-magnezian în urină. Examen biochimic al sîngelui: glucoză = 0,885 g‰, calcemie serică 0,091 g‰; kaliemie 0,137 g‰, colesterol 1,112 g‰, cloruremie (sînge total) 4,37 g‰; uree (ser) = 0,26 g‰.

Un examen ulterior arăta: calcemie 0,096 g‰; caliemie 0,156 g‰; raport K : Ca = 1,62.

Seroreacția Richard-Biot arată ortofuncția suprarenală. Hipofuncția accentuată a tiroidei și a ovarelor, hipofuncția epifizară, hipofuncția moderată a hipofizei și a timusului.

Examenul morfologic al sîngelui: hematii 4 400 100; leucocite 8 800; neutrofile 55%; bazofile 0%; eozinofile 15%; mononucleare mari 0,5%, mijlocii 10—5%; limfocite 18%, forme de tranziție 1%. Met. baz. (22.VI.1936) +15,6%. Fiind primul examen, bolnava este neliniștită. La 24.VI. +8,1%. La 12.I.1937 +2,4%.

Bordet-Wasserman și Meinige = negative.

Examenul neurologic arată că reflexele tendinoase și cutanate sînt normale. Sensibilitate și mobilitate, normale. Chvosteg la stînga (gradul I).

Din punct de vedere psihic nimic de notat.

Viteza funcțiilor psihice destul de mare.

Bolnava a fost supusă unui tratament tiroidian (15 cg pe zi), timp de 3 luni. Reexaminată, se constată că în timp de 5 luni, înălțimea sa a crescut cu 2,1 cm. Durerile de cap, artralgiile, grețurile au dispărut.

Bolnava a fost sfătuită să urmeze tratamentul tiroidian, adăugînd injecții cu extracte timice și cu extract fetal.

Reținem, din această observație, punctele următoare:

Oprirea dezvoltării acestei tinere care nu merge paralel cu o oprire a dezvoltării psihice.

Lipsă de pubertate.

Prezintă o ușoară poliurie, cu micșorarea densității urinei.

Acest ultim fapt arată participarea hipofizei.

Oprirea creșterii, gracilitatea și dimensiunile mici ale extremităților dovedesc participarea aceluiași factor endocrin.

Persistența cartilajului de conjugare trebuie totdeauna pusă pe seama scăderii funcției hipofizare și nu pe a modificărilor tiroidiene.

Starea psihică a bolnavei și metabolismul său bazal nu pledează de loc pentru o insuficiență tiroidiană.

Reținem de asemenea: eozinofilia, limfocitoza.

Aceste două semne au fost de asemenea notate în insuficiența tiroidiană, însă în cazul nostru, nu constatăm din acest punct de vedere, nimic caracteristic.

Cît despre reacția lui Richard-Biot, vom reveni într-o lucrare ulterioară asupra semnificației sale.

ИНФАНТИЛИЗМ, НАНИЗМ (ИЛИ МИКРОСОМИЯ) И ПОЛИУРИЯ ПРИ ГИПОФИЗАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНОЙ В ВОЗРАСТЕ 15 ЛЕТ

РЕЗЮМЕ

Приводится случай гипофизарного синдрома у больной в возрасте 15 лет, заключавшийся в инфантилизме, нанизме (микросомии) и умеренной полиурии.

Психическое состояние больной нормальное.

Сохранение диафизарных хрящей следует всегда рассматривать в связи с снижением гипофизарной функциональной активности, независимо от изменения функций щитовидной железы.

В истории болезни следует отметить наличие эозинофилии и лимфоцитоза. Оба — специфических элемента данного случая, а именно инфатилизм — нанизм и полиурия обусловлены, вероятно, функциональной недостаточностью мозгового придатка.

INFANTILISME-NANISME (OU MICROSOMIE) ET POLYURIE PAR INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE, CHEZ UNE MALADE DE 15 ANS

RÉSUMÉ

L'auteur présente un cas de syndrome hypohypophysaire, chez une malade de 15 ans, caractérisé par un infantilisme-nanisme (microsomie) et une polyurie modérée.

L'état psychique de la malade est normal.

La persistance des cartilages de conjugaison doit toujours être portée au compte de la baisse de la fonction hypophysaire et non pas à celui des modifications thyroïdiennes.

L'auteur retient de cette observation l'éosinophilie et la lymphocytose. Les deux éléments caractéristiques de ce cas : l'infantilisme-nanisme et la polyurie sont tous deux liés à l'insuffisance hypophysaire.

UN NOU SINDROM HIPERHIPOFIZAR. NANISMUL HIPERHIPOFIZAR *

Se opune de obicei, pe drept cuvînt, gigantismului, care este un sindrom de hiperfuncţie hipofizară, nanismul, care poate reprezenta un sindrom hipofuncţional a aceleiaşi glande.

Cercetările recente ale lui Zondek şi Aschner, ale lui Evans şi Long au dovedit însă că lobul anterior al hipofizei are două funcţii importante care prezintă, una faţă de cealaltă, un oarecare antagonism.

Prima din aceste funcţii este de stimulare a creşterii, cea de a doua determină maturarea glandelor sexuale şi la sexul feminin şi maturarea foliculilor.

Acest din urmă proces se însoţeşte de producerea de foliculină şi inundarea organismului prin hormonii sexuali duce la osificarea precoce a cartilajelor de conjugare şi deci în cazurile în care maturaţia foliculilor este precoce, la nanism.

Se poate concepe deci că în unele nanisme cu osificare precoce a cartilajelor de conjugare, ne putem gîndi la o patogenie hipofizară.

Aceasta devine foarte probabilă dacă se constată concomitent: cefalee, mărirea şeii turceşti şi tendinţa la îngrăşare.

Am întîlnit aceste fenomene morbide la o fată de 16 ani cu înălţimea de 1,38 m şi greutatea de 51,5 kg. Acuza cefalgii, survenind uneori chiar de două ori pe săptămînă dar alteori la intervale mai mari. În timpul durerilor, bolnava avea impresia că ceva i se învîrteşte în faţa ochilor şi ulterior surveneau greţuri. Menstruaţia a apărut de la vîrsta de 11 ani.

Şaua turcească a fost găsită mărită de volum. Cartilajele de conjugare erau dispărute aproape complet (la femur şi tibie). Osificarea cutiei craniene părea de asemenea exagerată.

Acest caz a fost observat ambulator şi nu putem deocamdată să dăm mai multe amănunte. Ne propunem să-l urmărim şi să revenim ulterior asupra lui.

---

* Publicată în Bull. Soc. roum. neurol. psychol. psychiatr. endocr. Iaşi), 1930. nr. 3, p. 63 şi în Revue belge des Sciences médicales, 1930, t.V, nr. 4.

Interpretarea pe care am dat-o la începutul acestui articol ne pare aplicabilă în acest caz.

Scopul acestei comunicări este de a atrage atenţia asupra faptului că dacă hiperfuncţia hormonului de creştere, cînd are loc înainte de pubertate, determină gigantismul, hiperfuncţia precoce al hormonului genito-stimulant determină dimpotrivă osificarea precoce a cartilajelor de conjugare şi deci o stare de nanism.

НОВЫЙ ГИПЕРГИПОФИЗАРНЫЙ СИНДРОМ

ГИПЕРГИПОФИЗАРНАЯ КАРЛИКОВОСТЬ

РЕЗЮМЕ

Автор впервые сообщает о существовании синдрома гипергипофизарной карликовости в клинике. Гипофиз, в результате гиперсекреции гормона роста, обусловливает гигантизм, но он может вызывать также и противоположный синдром, в результате гиперсекреции гонадотропных гормонов, стимулирующих секрецию половых желез, обусловливая, таким образом, окостенение соединительных хрящей и прекращение роста тела.

В статье вкратце излагается подобный случай.

UN NOUVEAU SYNDROME HYPERHYPOPHYSAIRE.

LE NANISME HYPERHYPOPHYSAIRE

RÉSUMÉ

L'auteur est le premier à avoir relevé l'existence, en clinique, d'un syndrome de nanisme hyperhypophysaire. L'hypophyse détermine le gigantisme, par une hypersécrétion d'hormone de croissance, mais elle peut aussi déterminer le syndrome opposé, par une sécrétion exagérée d'hormones gonadotropes. Ces dernières stimulent la sécrétion des glandes sexuelles et, en conséquence, déterminent l'ossification des cartilages de conjugaison et l'arrêt de la croissance.

Un bref exposé, d'une observation de ce genre, est donné.

STUDIUL ANATOMO-CLINIC A UNUI CAZ DE SINDROM CUSHING *

Cushing a descris un sindrom caracterizat prin obezitate foarte accentuată, vergeturi cutanate, pilozitate, hipertensiune arterială, tulburări ale funcţiilor genitale, hiperglicemie etc. A pus acest sindrom în legătură cu un adenom bazofil al hipofizei. Examenul anatomo-patologic arată adesea şi o hipertrofie a glandelor suprarenale.

Numărul cazurilor relatate în literatura medicală, mai ales al celor studiate din punct de vedere anatomo-clinic, nu este încă prea mare şi multe aspecte trebuie încă studiate.

Avînd ocazia de a observa din punct de vedere anatomo-clinic un caz foarte demonstrativ am crezut util de a-l face cunoscut. Iată observaţia acestui bolnav (fig. 1, 2, 3).

L. D., 47 de ani, căsătorit, intrat în clinica de endocrinologie la 2 noiembrie 1934. Părinţii morţi, bătrîni. O soră cîntăreşte 90 kg. Ea are 5 copii sănătoşi.

Soţia bolnavului este sănătoasă. Are vîrsta de 45 de ani. Un copil i-a murit (la un an şi jumătate). Nici un avort. Tatăl bolnavului a fost de asemenea gras (88—90 kg).

Bolnavul s-a bucurat, în general, de o sănătate bună. In antecedente nu găsim sifilisul, nici vreo altă boală venerică. Neagă de asemenea alte infecţii.

Copil şi tînăr a fost mai mult slab: 50—60 kg. In timpul războiului a avut greutatea de 80 kg, apoi a slăbit din nou la 60—70 kg. Din 1924 a început să se îngraşe din nou. In 1932 greutatea sa era de 138—140 kg. I-au plăcut băuturile alcoolice. După un regim, a mai slăbit puţin dar, ulterior, a trecut de 150 kg.

Se remarcă în acelaşi timp că bolnavul începe să prezinte tulburări în mers şi în vorbire, hipersomnie; respiraţia devine dificilă în timpul mersului şi chiar în decubit dorsal sau stînd pe un scaun. In afară de aceasta respiraţia devine zgomotoasă, adesea cu tusă şi cianoza feţei. Bolnavul are ameţeli. Pierde adesea saliva.

Are o constituţie picnică. Inălţimea 1,64 m. Jumătatea înălţimii se găseşte la 4 cm sub ombilic. Greutatea actuală: 151,500 kg.

Tegumentele sînt groase, aspre, foarte puţin elastice, reci. Pe piciorul drept se observă o regiune violacee, psoriaziformă. Afirmă că a avut în această regiune un erizipel. Tegumentele din regiunea coatelor sînt ihtioziforme.

---

* In colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug, Publicat în Rev. franç. Endocr., 1937, t. 15, nr. 4.

Bolnavul transpiră mult, mai ales pe frunte, în regiunea cervicală și axilară.

În ce privește sistemul pilos trebuie să notăm calviția bolnavului, cu o insulă de păr către regiunea frontală. Sistemul pilos facial este abundent, avansînd către regiu-

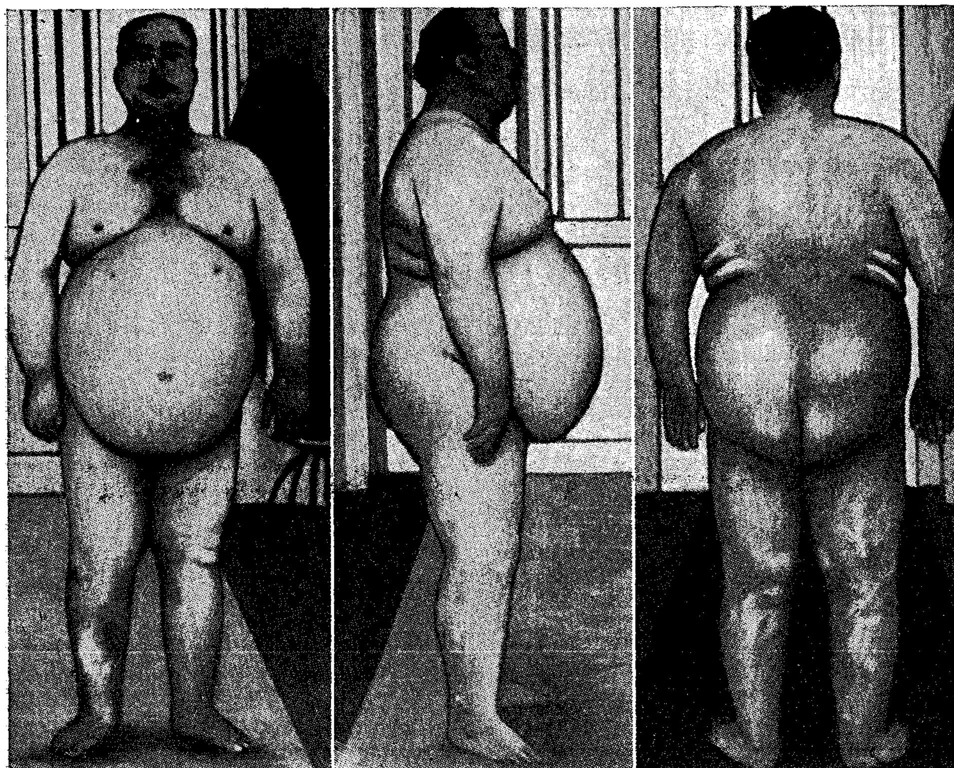


Fig. 1, 2 și 3. Bolnavul văzut din față, din profil și din spate.

nile suborbitare și apropiindu-se de urechi. Perii bărbiei se continuă în regiunea cervicală superioară.

Pe torace, părul ocupă mai ales regiunea sternală și se continuă pe regiunea corespondentă a abdomenului. Se observă peri și în regiunile laterale ale toracelui, pînă la regiunile mamare, care sînt acoperite de peri lungi și destul de deși.

Pe abdomen perii sînt mai rari. Regiunea ombilicală este acoperită de peri lungi. În regiunea pubiană perii sînt lungi, prelungindu-se în sus, fără a predomina totuși pe linia mediană.

Pe spate se observă peri lungi, dar rari, care se întind, în jos, spre bazin. Pe brațe perii sînt foarte rari ; mai deși pe antebrațe, mai ales pe fețele posterioare.

La membrele inferioare se observă peri abundenți în regiunea feselor, ca și pe șolduri și pe picioare, în special în regiunile anterioare și externe. Țesutul adipos este foarte dezvoltat mai ales în regiunea abdominală, formează un șorț ce acoperă regiu-

nile inghinale şi organele genitale. Tegumentele pliului cutanat astfel constituit, sînt eritematoase. Ţesutul muscular şi cel osos par bine dezvoltate.

Craniul nu prezintă nimic particular, în afară de calviţia bolnavului, deja notată. Circumferinţa craniană: 58 cm. Cele două semicircumferinţe: 29 cm. Curba fronto-occipitală: 32 cm. Diametrul transversal: 15 cm. Diametrul antero-posterior: 18 cm. Indicele cranian: 83,33 cm. Capacitatea craniană: 1430 cm³. Faţa în „lună plină", congestionată. Etajele feţei proporţionate. Fruntea convexă cu pliuri transversale. Înălţimea frunţii: 8 cm pe linia mediană; 9 cm. în regiunile laterale. Lăţimea frunţii: 20 cm.

Sprîncenele îndoite, cu peri deşi, cîţiva peri pe linia mediană, unesc sprîncenele. Distanţa interoculară: 3 cm. Deschizătura pleoapelor de dimensiune medie, de formă rotundă. Irisul colorat castaniu.

Bolnavul ţine ochii pe jumătate închişi şi nu-i deschide complet decît cînd este întrebat cu voce tare.

Nasul (6 cm lung.) cu vîrful puţin ridicat. Nările alungite.

Gura de dimensiune mijlocie. Buzele groase răsfrînte. Limba largă; bolnavul pierde saliva.

Dentiţie în stare bună. Gingiile de culoare roză. Lungimea urechilor: 6,25 cm, lărgimea: 4 cm. Distanţa nazo-labială: 2 cm. Înălţimea bărbiei: 4 cm.

Se remarcă o bărbie dublă.

Gîtul este scurt şi gros.

Circumferinţa gîtului: 54 cm.

Tiroida este dificil de palpat, din cauza grăsimii cervicale.

Toracele în formă de trunchi de con, larg. Diametrul biacromial: 37 cm.

Diametrul antero-posterior la nivelul coastei a 6-a: 29 cm.

Diametrul transversal la acelaşi nivel: 41 cm.

Circumferinţa toracelui, la acelaşi nivel: 136 cm. La bază: 133 cm.

Lungimea sternului: 19 cm.

Capacitatea toracică (după Viala-Pende): 22,951 cm³.

Glandele mamare sînt dezvoltate şi ţesutul adipos al acestei regiuni este foarte abundent.

Nu se observă deformări ale coloanei vertebrale. Nu este dureroasă la percuţie, în nici o regiune.

Abdomenul este voluminos. Din cauza abundenţei grăsimii, cade ca un şorţ şi acoperă organele genitale.

Circumferinţa abdominală la nivelul ombilicului: 160 cm.

Capacitatea abdominală superioară: 21,090 cm³.

Capacitatea abdominală inferioară: 68,894 cm³.

Capacitatea abdominală totală: 89,984 cm³.

Dat fiind cantitatea mare de grăsime subcutanată, valoarea acestor diferite capacităţi, trebuie acceptată cu restricţii. La membre se observă, de asemenea, abundenta grăsimii.

Hipertensiune arterială. Aparatul respirator. Dispnee pronunţată cu respiraţie zgomotoasă. Se sufocă uşor cînd este culcat; 26—30 respiraţii pe minut.

Aparat digestiv. Poftă de mîncare mărită, în special pentru zaharoase. Sete sporită. Constipaţie. Limba saburală.

Aparat urinar. Cantitatea urinii: 570—575 cm³ în 24 ore. Densitate: 1025; cloruri 6,44 g‰; uree: 20,97 g%, acid uric; 0,55 g%, albumină 0,12 g%. Nu are zahăr, acetonă, hemoglobină sau pigmenţi biliari.

In sediment se observă destul de frecvenți cilindri granuloși și leucocite precum și rare celule epiteliale renale și puțini urați amorfi.

Aparat genital: Penisul destul de dezvoltat: 11 cm în stare de repaus.

Examenul sîngelui: glicemie 150 mg%, calcemie: 6,9 mg%, K: 18,7 mg%; K/Ca: 2,70, colesterol: 120 mg%, cleoremie: 355 mg%.

Deci, creșterea netă a glicemiei cu diminuarea marcată a calcemiei și creșterea consecutivă a raportului K/Ca.

Diminuarea colesterolemiei.

Examenul radioscopic arată creșterea ariei cardiace.

Oasele craniene cu grosimea normală. Vasele meningelor, par puțin dilatate. Șaua turcească de formă rotundă, este mărită în special în sens vertical. Apofizele clinoide, hipertrofiate și foarte apropiate, aproape în contact.

In interiorul șeii, cîteva opacități difuze de formă liniară. Sinusul sfenoidal vizibil.

Examenul neurologic, arată că motilitatea globilor oculari este normală, pupilele egale cu reflexe de tip normal.

Mișcările bolnavului sînt încete și greoaie, mai ales la membrele inferioare. Picior plat. Reflexele tendinoase normale. N-are semnul Chvostek, nici Babinski. Reacțiile Wassermann și Meinicke, în sînge, negative. Examenul psihic al bolnavului, relevă o mare astenie. Șezînd, și vorbind cu unul dintre noi, în timpul discuției, cade într-o stare de somnolență. Inchide ochii și începe să sforăie. O nouă întrebare îl trezește și răspunde.

Prezintă tendința de a-și bate joc de unele persoane.

Doarme șezînd, căci în decubitus dorsal are senzația de sufocare.

A sucombat într-o criză de edem pulmonar.

Examenul necropsic a arătat cele ce urmează din punctul de vedere al greutății organelor:

Creier	1 908 g
Inimă	680 g
Tiroidă	100 g
Plămîn stîng	650 g
Plămîn drept	950 g
Ficat	2 860 g
Splină	230 g
Pancreas	300 g
Hipofiză	0,9156 g
Epifiză	0,099 g
Suprarenală stîngă	11,5 g
Suprarenală dreaptă	17 g
Rinichi stîng	280 g
Rinichi drept	280 g

In rinichiul stîng s-a remarcat un mic chist superficial.

Secțiunea tegumentelor și a țesutului subiacent arată o mare cantitate de țesut adipos care, presat lasă să se scurgă un lichid apos, cu particule de grăsime (Cadavrul a fost injectat cu un litru de soluție de formol). Culoarea țesutului adipos este galbenă.

Grosimea aceluiași strat adipos este de 2 cm la gît, de 3,75 cm la partea superioară a toracelui, de 4,5 cm și 5,75 cm la partea mijlocie și inferioară.

Grosimea aceluiași strat este de 7 cm în partea mijlocie și de 9,5 cm în partea inferioară a abdomenului (împreună cu pielea se constată o grosime de 10,7 cm); pe muntele lui Venus: 7 cm; la coapse: 6 cm; la braț: 3 cm, la antebraț: 1,75 cm.

Examenul toracelui arată o mică osteoporoză costală. Cavitatea toracică mică și împinsă în sus de abdomen, care este voluminos. Unghiul xifoidian larg. Toracele de tip brevilin. Colorația mușchilor abdominali cafeniu-ocru, cu striații de grăsime.

Peritoneul supraîncărcat de grăsime. La deschidere se observă un lichid seros. Grăsimea peritoneală 1,5 cm grosime.

Meningele sînt de culoare roză-violacee, congestionate. Circumvoluțiunile au volumul crescut și cutele accentuate.

Plămînii sînt destinși, hiperemiați și edematoși.

Microscopic se observă hiperemie, cu edem alveolar, leziuni emfizematoase și de bronșită cronică.

Se remarcă o hipertrofie cardiacă mai ales a ventriculului stîng, al cărui perete are o grosime de 3 cm. Peretele ventricular este tare și rezistă sub cuțit.

Nu se văd alterații valvulare. Infiltrație ateromatoasă a aortei la o distanță de 4 cm de valvulele sigmoide. Un strat de grăsime de aproape 0,5 cm, acoperă pericardul visceral. Pericardul fibros, este și el acoperit de un strat de grăsime de aproape 1 cm grosime. Trebuie să adăugăm și lipomatoza miocardului și degenerescența ciroasă și adipoasă a fibrei cardiace. Aceste leziuni nu sînt generalizate; nu se găsesc decît pe alocuri. Ficatul, enorm, cîntărește 2,860 g și prezintă o profundă alterație structurală; edem intens, degenerescență adipoasă centrolobulară cu focare necrotice. Celulele hepatice sînt mici, cordoanele lobulare foarte distanțate prin edem. Celulele Kupffer sînt abundente și încărcate cu lipide. Nu se observă calculi biliari. Suprafața veziculei biliare este supraîncărcată cu grăsime.

Splina cu capsula puțin îngroșată și lucitoare. Colorația pulpei splenice este brun-închisă. Se remarcă tracturi fibroase foarte pronunțate. Edem al sinusurilor și hiperemie generalizată; diminuarea numărului și a volumului corpusculilor Malpighi cu hialinizarea discretă a arterei centrolobulare.

Stomacul este enorm cu mucoasa și musculara groase.

Duodenul prezintă o hiperplazie mai ales a glandelor Brünner care sînt dispuse în straturi continui.

Glandele submaxilare au și ele un volum considerabil. La examenul microscopic se găsește o infiltrație adipoasă interstițială cu hipertrofia și hiperplazia țesutului glandular.

Rinichii sînt congestionați. În cel stîng, un chist de mărimea unei nucușoare. Pe rinichiul drept, cîteva mase rotunjite și albe, de dimensiunea unui bob de mei. Din punct de vedere microscopic, notăm congestie glomerulară; celulele din tubi arată diferite leziuni degenerative.

În micul bazin, în locul veziculelor seminale și a prostatei, se găsește o tumoare care pare să înlocuiască aceste organe. De culoare albă, ea prezintă o suprafață neregulată, tare la presiune; este acoperită de o capsulă fibroasă, care trimite ramuri conjunctive în țesutul tumorii, ce pare constituită de o masă adipoasă compactă.

Profesorul Crăciun, care a examinat această tumoare, este de părere că constituie o malformație a veziculelor seminale enorm hipertrofiate prin acumulare de lichid lipoproteic rezultat dintr-o hipersecreție locală, modificat prin resorbție secundară și cu depozite lipocalcare în peretele capsular și criptele subiacente.

Epifiza, mică, de formă alungită, de culoare cafenie, prezintă structura sa obişnuită, cu o abundentă infiltraţie difuză de săruri de calciu.

Hipofiza are volumul mărit şi prezintă la suprafaţă mici ridicături şi pete albicioase. Coloraţia generală este cenuşiu-murdară. Examenul microscopic arată o hiperemie moderată, mai accentuată în afara zonei adenomatoase, unde predomină hiperplazia conjunctivă.

În lobul anterior, găsim o mare perturbare a echilibrului cantitativ a diverselor tipuri de celule, cu neoformaţii intense bazofile şi eozinofile. În partea anterioară şi laterală stîngă se găsesc numeroase adenoame bazofile de dimensiuni variabile.

Proliferarea adenomatoasă ajunge pînă la capsulă, formînd uşoare ridicături şi continuîndu-se către partea laterală dreaptă cu o hiperplazie bazofilă difuză, amestec de celule eozinofile şi cromofobe.

Trebuie să semnalăm existenţa adenoamelor bazofile, aproape izolate de ţesutul înconjurător, în parte circumscrise de fibrele colagene, presărate de fibroblaste. Celulele bazofile au caracterul structural obişnuit, cu abundenţă de celule bazofile mari, bogat granulate.

În partea posterioară a lobului glandular am găsit o regiune constituită exclusiv de celule eozinofile mici, cu citoplasma redusă şi nuclei mari sau de dimensiuni variabile de la o celulă la alta, dar deformate şi adesea foarte colorate.

Sînt, după cît se pare, celule ale căror schimburi nutritive au suferit, poate, din cauza compresiei din vecinătate.

Celulele cromofobe, în mică cantitate, se găsesc în partea anterioară şi periferică a glandei şi nu arată nici o particularitate structurală.

Lobul posterior prezintă o abundentă infiltraţie bazofilă, în jumătatea stîngă (fig. 5). La acest nivel, zona învecinată regiunii intermediare, nu arată nici o distincţie de marginea glandulară. Celulele bazofile au caracterele descrise mai sus, fiind totuşi de dimensiuni mai mici şi slab granulate. Trebuie să adăugăm că nu am găsit nici o celulă eozinofilă în lobul posterior.

Coloidul, în mică cantitate, este distribuit în mici insule bazofile în lobul anterior. Regiunea intermediară este dimpotrivă presărată cu frecvenţi foliculi cu coloid eozinofil, foliculi adesea destul de voluminoşi, amintind pe acei a guşii coloide. Dar celulele care-i acoperă sînt cubice, înalte şi adesea pluristratificate. Se observă, de asemenea, în această regiune, celule hipercianofile, slab granulate.

Tija pituitară, extrem de vascularizată, prezintă o mare abundenţă de coloid şi de mici insule de celule bazofile. Trebuie să remarcăm aici extrema vitalitate a ţesutului bazofil care a invadat chiar tulpina, luînd aceeaşi dispoziţie adenomatoasă ca şi în lobul anterior.

Tiroida prezintă o hiperplazie difuză; se găsesc cîmpuri în care predomină ţesutul epitelial cu microfoliculi, altele, dimpotrivă, unde coloidul este mai abundent.

Celulele care acoperă foliculii sînt, în general, cubice, nucleii rotunzi, în general regulaţi, cu cîteva granulaţii şi nucleoli. În zona marginală a coloidului, se găsesc vacuole sau picături de coloid cromofob. Ceea ce este mai ales caracteristic pentru acest organ, este enorma congestie a capilarelor care înconjură foliculii şi care sînt adesea extrem de dilatate.

Paratiroida. Ţesutul glandular este format aproape exclusiv de celule principale; celulele oxifile sînt foarte rare. Se găsesc mici celule principale grupate în alveole sau



Fig. 4. Hipofiza. Atipii nucleare în celulele cozinofile.

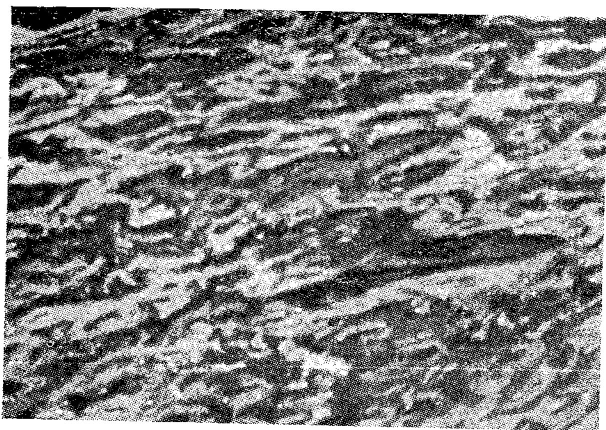


Fig. 5. Infiltrație bazofilă în lobul posterior al hipofizei.

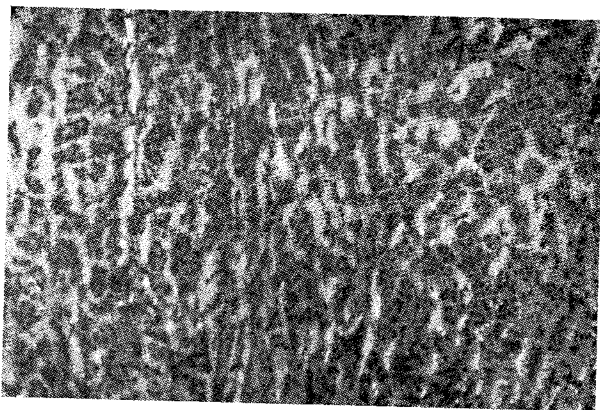
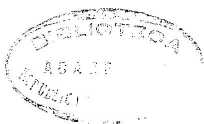


Fig. 6. Suprarenală. Zonă fasciculată.



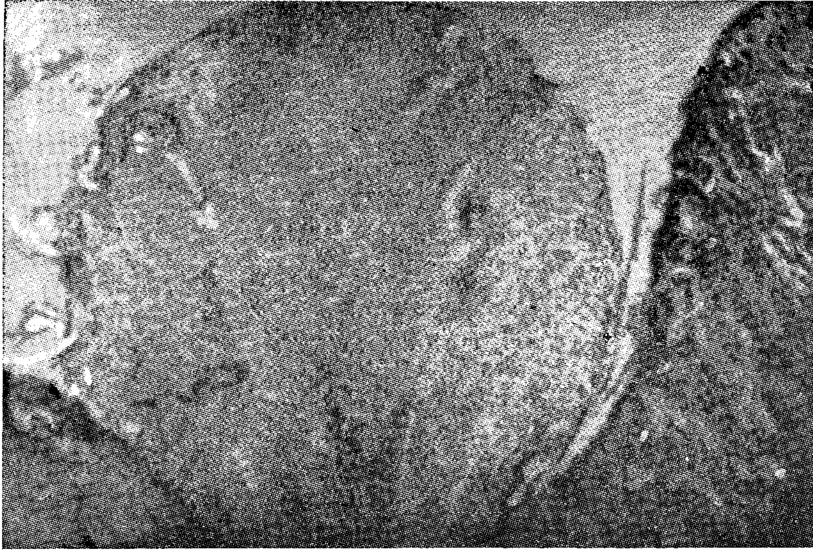


Fig. 7. — Suprarenală. Adenom extracapsular.

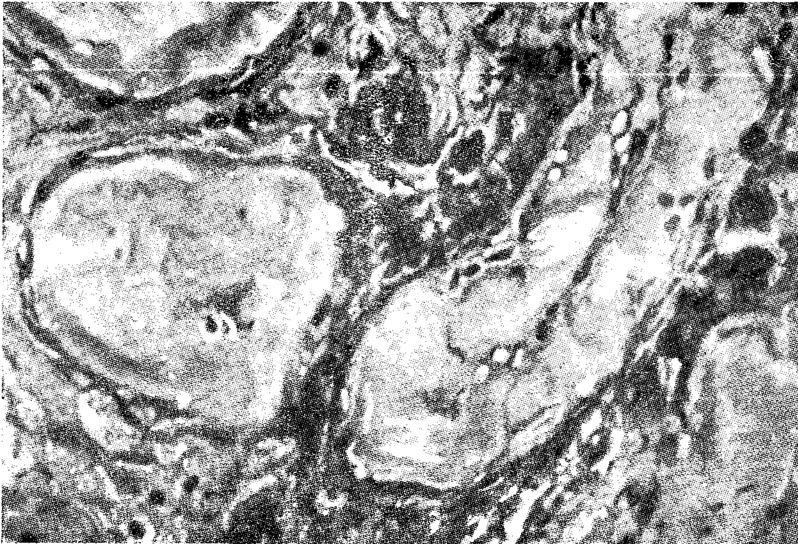


Fig. 8. — Testicul.

în mase compacte. Glanda este săracă în coloid. Lipoizii, în cantitate moderată, sînt dispersați în picături mici. Grăsimea intraglandulară este abundentă. Hiperemia moderată.
În total, paratiroidele au aspectul unor glande în plină activitate.

Timusul. Din punct de vedere macroscopic, nu s-a găsit decît masa adipoasă obișnuită la această vîrstă, în care, am observat la microscop, mici insule de țesut timic. Corpusculii Hassall, de diverse dimensiuni, sînt hialinizați. Țesutul limfoid este sărac. Deci un timus foarte involuat.

Suprarenalele. Sînt organele care, după hipofiză, au suferit cele mai mari modificări structurale.

Mai întîi glandele au volumul foarte mărit; cea din dreapta cîntărește 17 g, cea din stînga 11,5 g. Ele au un aspect turgescent, cu mici noduli de culoare galben palid, la suprafață. Pe secțiune, este impresionantă disproporția dintre enorma dezvoltare a corticalei față de medulară, care este redusă, în unele locuri, la dimensiuni liniare. În general, corticala este cel puțin de patru ori mai groasă decît medulara.

Din punct de vedere microscopic, substanțele lipoide, inegal distribuite, sînt foarte abundente în partea profundă a zonei fasciculate și în acea reticulată.

Zona glomerulară este bogată în celule siderofile dispersate în mici adenoame sau simple cordoane, adenoame spongiocitare, care herniază la suprafața glandei. Zona fasciculată, enorm dezvoltată, formează cea mai mare parte a corticalei. Arhitectura glandei este aici tulburată de adenoame și mici insule spongiocitare și printr-o mare bogăție de celule întunecate, dispuse în șiruri sau în mici insule (fig. 6).

În zona reticulară, foarte redusă, mai ales în unele locuri, se observă celule foarte bogate în mitocondrii și în pigment. Vascularizația corticală e foarte abundentă în zona reticulară și în partea profundă a celei fasciculate.

Medulara este foarte redusă; ea este infiltrată de celulele corticalei; celulele cromafine, variabil vacuolizate, nu prezintă reacția cromafină (fixare cu bicromat de potasiu). Trebuie să mai notăm și prezența unui adenom cortical extracapsular (fig. 7).

În concluzie: glandele suprarenale sînt, numai în ceea ce privește corticala, hipertrofiate și hiperplaziate și celulele prezintă aspectul hiperfuncțional.

Pancreasul, de volum mărit, este înconjurat de țesut adipos, care se infiltrează în interior. Glanda este moale, nesclerozată. Toată masa organului este parenchimatoasă; este un organ în stare de hiperfuncție. Din punct de vedere microscopic se observă o hiperplazie intensă de țesut exocrin, de acini exuberanți, acoperiți de mari celule.

Insulele Langerhans sînt mici, dar în număr normal. Vasele prezintă o scleroză discretă și țesutul interstițial o oarecare lipomatoză.

Testiculele. Macroscopic se observă o criptorhidie bilaterală inghinală cu micșorarea volumului glandei.

Greutatea testiculului drept este de 7,5 g; aceea a testiculului stîng de 7 g (cu epididimul: 12,5 g). Volumul testiculului stîng este mai mare decît al celui drept. Microscopic, se observă că tubii seminali prezintă numai un rînd de celule sertoliene și un conținut hialin. Celulele din seria seminală, lipsesc. Celulele interstițiale sînt grupate în mici grămezi și sînt încărcate de granulații lipoidice.

Țesutul conjunctiv este foarte bogat. Capsula conjunctivă a tubilor este îngroșată. Este, în general, structura obișnuită a testiculului criptorhid (fig. 8).

Glandele mamare au aspect ginecomastic, sint constituite, în mare parte, din țesut adipos, în care se găsește țesutul glandular, de dimensiunea unei nuci. Microscopic, se constată o hiperemie și o hiperplazie moderate, a tubilor și a țesutului colagen interstițial.

Examenul microscopic a unei secţiuni transversale a femurului nu arată nici osteoporoză nici alte alteraţii.

Trebuie să adăugăm că am examinat numeroase secţiuni microscopice provenind din regiunea bazilară a creierului. Fără a putea afirma o integritate absolută, am constatat totuşi că nu prezintă leziuni importante. Nu am constatat alteraţii inflamatorii. De asemenea, nu am găsit o scădere evidentă a numărului celulelor. Unele celule sînt supraîncărcate cu lipoizi. Altele sînt, pe cît se pare, reduse ca volum. Dar, încă odată, nu am găsit nimic care să ne poată permite să afirmăm, în acest caz, o atingere importantă a centrilor nervoşi.



Aşadar, este vorba de un bărbat (de 47 de ani) atins de o obezitate monstruoasă, cu vergeturi cutanate, hipertensiune arterială, hiperglicemie, hirsutism, atrofie testiculară etc.

Examenul necropsic dovedeşte o mărire considerabilă a tiroidei, a glandelor parotide, a ficatului, a pancreasului, a suprarenalelor, şi leziuni regresive ale testiculelor.

Studiul microscopic al hipofizei arată o adenomatoză bazofilă din cele mai caracteristice. Dar celulele eozinofile sînt şi ele foarte numeroase.

Datorim lui Cushing descrierea sindromului caracterizat prin obezitate, vergeturi cutanate, hipertensiune arterială, hiperglicemie, policitemie, osteoporoză şi, tot el, a pus în legătură acest sindrom, cu prezenţa adenoamelor hipofizare cu celule bazofile.

De atunci, asemenea observaţii au fost relatate de mai mulţi autori.

Trebuie să cităm aici pe Roch (din Geneva), Williams van Buchem, Raab, Madwei şi Werner, Pardee, Ingwarson şi Lindberg, Josefson şi Bergstrand, Lawrence, Cliford, Pritchard şi Blake, Macketh şi Simpson, Stalkind, Hare, Meadows, Alpers, Hegedüs, de Caudia, Peserico, Del Castillo, Ortiz de Membrivès, Giraud, Margarot et Rimbaut, Close, Swan şi Stephenson, Berblinger etc.

În cazul citat de Berblinger, s-a găsit un adenom bazofil cu transformare malignă.

În cazul observat de noi, diagnosticul nu poate da naştere la nici o discuţie.

Totuşi trebuie să insistăm asupra unor fapte puse în evidenţă de această observaţie ca şi asupra unor deosebiri, în raport cu alte cazuri şi a interpretării care trebuie să o dăm acestor fapte şi deosebiri.

Un fapt important, care rezultă din observaţia de mai sus, este că, în afară de simptomele obişnuite ale sindromului Cushing, am găsit în acest caz o macrosplanhnie, cu gigantism visceral. Ficatul cîntăreşte 2 860 g, pancreasul 300 g, splina 230 g; o glandă parotidă 100 g, creierul 1 908 g. Acest fapt n-a mai fost semnalat în sindromul Cushing.

Care poate fi interpretarea în cazul nostru? Ar putea fi vorba de coexistenţa unui exces de secreţie a celulelor bazofile, determinînd simptomele obişnuite ale sindromului Cushing, cu aceea a celulelor eozinofile, secretînd, în exces, hormonul de creştere. Dar, din punct de vedere al extremităţilor, bolnavul nu dă impresia unui acromegal.

Trebuie atunci să ne întrebăm dacă hipofiza, care secretă hormoni multipli şi specifici pentru glandele endocrine nu face acelaşi lucru şi pentru glandele exocrine?

Este o problemă ce trebuie studiată şi pe care ne mulţumim să o ridicăm.

Dar, în ceea ce priveşte sindromul hipofizar, trebuie, după părerea noastră, să ţinem seamă în clinică nu numai de cazurile tipice, schematice, dar şi de cele intermediare sau mai complicate, ca acel de mai sus.

Un alt fapt, asupra căruia voim să insistăm, este diminuarea calcemiei în acest caz, concordînd cu absenţa unor alteraţii importante ale oaselor.

Se ştie că în unele observaţii (Schmorl-Molineus) s-a constatat, dimpotrivă, o adevărată osteită fibrochistică cu sporirea calcemiei.

Colesterolul sanguin este de asemenea scăzut, constatare care se apropie de aceea pe care Knauer ca şi unul dintre noi a făcut-o în distrofia adipozo-genitală.

Sporirea glicemiei, care s-a observat în cazul nostru şi în altele ale aceluiaşi sindrom, trebuie explicată, după cît se pare, prin exagerarea secreţiei hormonului hipofizar antiinsulinic şi, trebuie să adăugăm că, într-un caz de sindrom Cushing şi hiperhidropexic, pe care l-am putut observa, un tratament tiroxinic prost condus, a determinat un diabet grav.

Sînt desigur cazurile de acest fel cele descrise ca obezităţi, de vechii autori în care au observat o glicozurie în urma tratamentului tiroidian.

Notăm de asemenea faptul că bolnavul nostru a prezentat o somnolenţă marcată. O bolnavă, cu obezitate considerabilă, a cărei observaţie a fost relatată de către unul dintre noi, prezentase acelaşi simptom, care poate fi întîlnit şi în caşexia hipofizară.

Să reţinem de asemenea tendinţa la ironie găsită în cazul nostru şi care se apropie de aceea întîlnită în leziunile lobilor frontali (moria autorilor germani).

Un alt fapt asupra căruia dorim să atragem atenţia, este relaţia care pare să existe între sindromul Cushing şi acela pe care l-am descris noi sub numele de sindrom hiperhidropexic sau hiperretrohipofizar.

Nu am putut face proba ingestiei de apă bolnavului nostru. Dar urina sa era în cantitate redusă şi cu densitatea crescută, astfel cum se constată în sindromul hiperhidropexic. În afară de aceasta, se observă, microscopic, un edem în unele organe ca, de pildă, în ficat.

Chiar, din punct de vedere macroscopic, secţiunea ţesutului adipos, lăsa să se scurgă un lichid apos. Dar trebuie să se ţină seamă că s-a injectat în vene un litru de soluţie de formol, pentru a se conserva cadavrul.

Oricum, existenţa unor legături strînse între ambele sindroame nu pare îndoielnică.

К АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОМУ ИЗУЧЕНИЮ СИНДРОМА ИЦЕНКО-КУШИНГА

РЕЗЮМЕ

Авторы подробно описывают случай синдрома Иценко-Кушинга, отличающийся от классическнх наблюдений, у одного больного в возрасте 47 лет, страдающего ожиреипем (150 кг).

Так как диагноз не внушал иикакого сомнения, авторы останавливаются на иекоторых фактах, выявленных наблюдением и на некоторых отличительных чертах, давая свою собственную интерпретацию.

Они обнаружили в данном случае макросплаихнию с висцеральным гигантизмом. Печень весила 2 860 г, поджелудочная железа 300 г, селезенка 230 г, одна из околоушиых желез 100 г, головной мозг 1 908 г.

Объясияя этот случай, авторы указывают, что речь идет, по-видимому, об одновременном наличии избыточиой секреции базофильных клеток (что вызвало обыкновенные симптомы синдрома Кушинга) и эозинофильиых клеток, которые выделялн в избыточном количестве гормон роста. Одиако в отношении размера конечностей, больной не производил впечатления акромегала.

Следует таким образом разрешить вопрос : не производит ли гипофиз, секретирующий миогочислениые и специфические гормоны эндокринных желез, то же самое и для экзокринных желез ?

С клинической точки зрения авторы полагают, что следует учитывать не только типические схематические случаи заболевания, но и более сложные межуточпые случаи, как иаблюдение, описанное в этой статье ; другой, отмечающийся в этом случае факт, относится к снижению количества кальция в крови, что совпадает с отсутствием значнтельных изменений костей.

Известно, что в иекоторых случаях (Шморль-Молинеус) было отмечено, наоборот, наличие настоящего фибро-кистозного остита с повышенным количеством кальция в крови.

Наблюдалось также снижение холестерина в кровн, что было обнаружено авторами и при адипозо-гениталыюй дистрофии.

Повышение количества углеводов в крови, отмечеииое в вышеприведеином случае, как н в других подобных наблюдениях, объясняется, по-видимому, избыточной секрецией антиинсулинового гипофизарного гормона.

У больного наблюдалась выраженная сонливость, симптом, встречающийся и при гипофизарной кахексин.

Далее авторы подчеркивают существующее, по-видимому, взаимоотношение между сиидромом Иценко-Кушинга и симптомо-комплексом, описаниым авторами под иазванием гипер-гидропексического или гиперретрогипофизариого сиидрома. У больного наблюдалось пониженное выделение мочи с повышенным удельным весом, как это отмечается и

при гипер-гидропексическом синдроме. Кроме того, микроскопически наблюдался отек внутрених органов, напрнмер печени.

Следовательно, между двумя вышеуказанными синдромами иесомненно существует тесиая связь.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1, 2 и 3. — Больной спереди, в профиль и сзади.
Рис. 4. — Гипофиз. Ядериые аномалии в эозинофильных клетках.
Рис. 5. — Базофильная инфильтрация задней доли гипофиза.
Рис. 6. — Надпочечник. Пучковая зона.
Рис. 7. — Надпочечник. Экстракапсулярная аденома.
Рис. 8. — Семеннники.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE D'UNE OBSERVATION DE SYNDROME DE CUSHING

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent d'une manière détaillée un cas de syndrome de Cushing, différant des observations classiques, chez un malade de 47 ans, obèse (150 kg).

Le diagnostic ne prêtant à aucune controverse, les auteurs insistent sur quelques faits, mis en évidence par l'observation de ce malade, et quelques différences par rapport à d'autres cas, et en donnent l'interprétation.

Ils ont trouvé chez ce malade une macrosplanchnie avec gigantisme viscéral. Le foie pesait 2 860 g ; le pancréas, 300 g ; la rate, 230 g ; une glande parotide, 100 g, le cerveau, 1 908 g.

Interprétant ces faits, les auteurs sont d'avis qu'il pourrait être question de la coexistence d'un excès de sécrétion des cellules basophiles, déterminant les symptômes habituels du syndrome de Cushing, avec un excès de sécrétion d'hormone de croissance par les cellules éosinophiles. Néanmoins, en ce qui concerne les extrémités, le malade ne donnaït pas l'impression d'un acromégale.

Ils se demandent dons si l'hypophyse, qui sécrète des hormones multiples et spécifiques pour les glandes endocrines, ne remplirait pas le même office pour les glandes exocrines.

Les auteurs sont d'avis que, au point de vue clinique, il faut tenir compte non seulement des cas typiques, schématiques, mais encore des cas intermédiaires ou plus compliqués, tel celui qui fait l'objet de cette étude. Un autre fait signalé chez ce malade est la baisse de la calcémie, qui concorde avec l'absence d'altérations osseuses importantes.

On sait que, dans certaines observations (Schmorl-Molineus), on a constaté, par contre, une véritable ostéite fibro-kystique, avec augmentation de la calcémie.

Le taux du cholestérol sanguin est également diminué, fait constaté par les auteurs dans la dystrophie adiposo-génitale aussi.

La hausse du titre de la glycémie, constatée chez le malade ci-dessus tout comme chez d'autres, trouve son explication dans l'exagération de l'hormone hypophysaire anti-insulinique.

On note encore que le malade souffrait d'une somnolence marquée, symptôme que l'on rencontre également dans la cachexie hypophysaire.

Un autre fait signalé par les auteurs est la relation qui semble exister entre le syndrome de Cushing et celui qu'ils ont décrit sous le nom de syndrome hyperhydropexique ou hyperrétrohypophysaire. La quantité des urines du malade ci-dessus était réduite et la densité en était accrue, tout comme dans le syndrome hyperhydropexique. En outre, l'observation au microscope a révélé un œdème des organes, tel, par exemple, celui du foie.

De toutes façons, l'existence de certaines connexions étroites entre les deux syndromes ne semble pas douteuse.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1, 2 et 3. — Le malade vu de face, de profil et de dos.
Fig, 4. — Hypophyse. Atypies nucléaires dans les cellules éosinophiles.
Fig. 5. — Infiltration basophile dans le lobe postérieur de l'hypophyse.
Fig. 6. — Surrénale. Zone fasciculée.
Fig. 7. — Surrénale. Adénome extra-capsulaire.
Fig. 8. — Testicule.

SINDROMUL BARDET-MOON-LAWRENCE-BIEDL (OBSERVAŢIA MAI MULTOR CAZURI)

INSUFICIENŢA TIROIDIANĂ ÎNTR-UN ASEMENEA CAZ *

Printre cazurile de adipoză, care merg adeseori, mînă în mînă, cu tulburări ale organelor genitale şi consistînd de obicei într-o întîrziere în dezvoltare, merită toată atenţia o formă specială ce se apropie de distrofia adipozo-genitală.

Este vorba de forma cunoscută sub numele de boala Bardet-Moon-Lawrence-Biedl, după numele autorilor, care, în principal, s-au ocupat cu studiul ei. În afară de obezitatea care, prin caracterele sale clinice, aminteşte pe cea din sindromul adipozo-genital, şi în afară de întîrzierea frecventă a dezvoltării organelor genitale, se remarcă, de regulă, polidactilia la cele 4 membre, putîndu-se deosebi, de la o extremitate la alta, ca în cazul recent publicat de Massobrio şi Boccuzzi. Se pot observa şi hemeralopia şi adeseori alte tulburări de dezvoltare (imperforare a anusului, *genu valgum,* cifoscolioză, sindactilia etc.).

Tulburările hipogenitale nu sînt constante.

Cîţiva autori au observat cazuri, în care anumite simptome lipseau. Se găseşte, de pildă, obezitatea cu retinită pigmentară, fără polidactilie (Penne şi Hirtz) sau aceasta din urmă cu retinită, fără obezitate.

Boala prezintă adesea caracterul familial. S-a observat aceasta în cazurile studiate de Cyon, şi desemnate greşit sub numele de acromegalie. În anumite cazuri, a fost invocată, din punct de vedere etiologic, consanguinitatea părinţilor (Ricardo şi Isola, Lhermitte şi Bollak).

Patogenia acestui sindrom este încă destul de obscură, iar cazurile relatate, pînă în prezent, nu sînt foarte numeroase.

La noi, nu cunoaştem decît lucrarea profesorului C. I. Urechia.

Avînd ocazia de a observa recent un caz cu astfel de tulburări, ni s-a părut folositor să comunicăm această observaţie şi să discutăm problemele ce se leagă de ea.

---

* Publicat în Bull. mém. Soc. roum. endocr., Bucureşti, 1941, nr. 3—4.

Observaţia noastră este destul de incompletă. Bolnavul fiind examinat ambulator, examenele de laborator nu s-au putut efectua.

Iată deci, pe scurt, această observaţie :

L. P., în vîrstă de 13 ani şi 9 luni, născut la termen. Naşterea a fost foarte grea, căci fătul *era foarte gras*. Tatăl spunea că gîtul şi corpul erau greu de delimitat din cauza abundenţei de grăsime.

Cei doi părinţi se bucură de o sănătate bună, nu găsim la ascendenţii familiei nici un caz care să reamintească pe cel al lui *L. P.* Acesta este unicul copil la părinţi. A început să umble destul de devreme, în orice caz fără întîrziere, dar, la 15 luni a suferit un accident, a fost ars cu apă fierbinte. Progresul în mers s-a oprit şi nu a reînceput decît la vîrsta de $2^1/_2$—3 ani.

Întîrzierea în vorbire, pînă la vîrsta de 3 ani.

A avut tuse convulsivă şi scarlatină. Cînd era în şcoala primară, i s-a întîmplat de două ori să nu-şi poată reţine urina.

Prezintă o adipozitate evidentă. Pentru o înălţime de 1,36 m, talie care corespunde cu cea a copiilor normali între 11 şi 12 ani, greutatea este de 48 kg.

Se observă, în afară de aceasta, o oarecare întîrziere de dezvoltare a organelor genitale, mai ales a testiculului stîng, care se găseşte la orificiul canalului inghinal. Dar, poate fi coborît, prin apăsarea acestei regiuni.

Să adăugăm că *L. P.* prezintă, în mod simetric, şase degete la ambele picioare. Aceeaşi malformaţie a existat şi la mîini. Însă cele două degete supranumerare situate intern, au fost amputate chirurgical.

Se remarcă, afară de aceasta, enoftalmia, semnul sprîncenei bilateral, paloarea şi depigmentarea tegumentelor. Gura este largă, cu buzele puţin răsfrînte. Dinţi şi măsele cariate. Nu se constată semnul Chvostek. Hemeralopie caracteristică, constipaţie, sensibilitate la frig, apatie, polachiurie şi oligurie. Prezintă o senzaţie de arsură la micţiune. Inserţia părului de tip feminin.

Din punct de vedere psihic, se observă o stare de apatie. N-are prieteni. Timiditate. Clipeşte des. Este orientat în timp şi în spaţiu, de asemenea în ceea ce priveşte principalele evenimente actuale. Calculul mintal îl face bine, dar cu oarecare încetineală.

Din punct de vedere simptomatic este de reţinut, din observaţia de mai sus, faptul că bolnavul prezintă, în afară de simptomele cardinale ale bolii, un sindrom hipotiroidian destul de caracteristic ; insuficienţă de creştere, paliditatea tegumentelor, enoftalmie, gură largă, semnul sprîncenei, sensibilitate la frig, constipaţie, apatie.

În cea ce priveşte patogenia sindromului de care ne ocupăm, este locul să ne gîndim mai întîi la alterările anatomice sau pur şi simplu funcţionale ale hipofizei.

În adevăr, asemenea alterări sînt invocate şi în distrofia adipozogenitală, de care, cei mai mulţi autori leagă sindromul Bardet-Moon-Lawrence-Biedl.

Însă, cum acest din urmă sindrom este congenital, este de presupus că tulburarea funcţiei hipofizare a trebuit să existe, în mod foarte precoce, în cursul vieţii embrionare. Este ceea ce crede Pende asupra acestei probleme. Dar, aici, se ridică o obiecţie.

După cercetările lui Ancel şi a colaboratorilor săi, embrionul se poate dezvolta, în mod normal, chiar în lipsa hipofizei (şi a tiroidei).

Dar chiar dacă acest fapt va fi confirmat, în mod cert, şi la specia umană, va rămîne încă posibilitatea ca o alterare a funcţiei hipofizare să intervină la mamă, în cursul sarcinii.

Admiţînd patogenia hipofizară la bolnavul nostru s-ar putea înţelege şi sindromul său hipotiroidian.

Credem, că a intervenit scăderea secreţiei hormonului tireotrop, de unde şi hipofuncţia tiroidiană.

Alţi autori au invocat mecanisme patogenice deosebite. Astfel Biedl le atribuie unor alterări funcţionale a centrilor nervoşi.

O problemă interesantă, care se pune relativ la patogenia „bolii" Bardet-Moon-Lawrence-Biedl este aceea de a şti dacă însuşi polidactilia ar putea fi privită, ca un fenomen, în legătură cu alterările funcţiilor endocrine?

Faptul că afecţiunea este ereditară şi familială nu exclude deloc, după părerea noastră, rolul patogenic al modificărilor hormonale.

În afară de sindromul Bardet, polidactilia se poate observa, coexistînd cu alte alterări endocrine.

Noi am observat-o, cu Urechia, sub forma unui al şaselea deget redus, este drept, la un mugure cărnos sau mai degrabă cutanat, la o femeie guşată şi cretină. În alt caz, observat de noi, este vorba de acelaşi fenomen tot la o femeie cu hipertrofie tiroidiană, însă cu simptome de hipertiroidie.

S-ar putea crede într-o simplă coincidenţă. Însă, pe de altă parte, Walter a observat polidactilia la salamandre etiroidate şi la care, membrele amputate, regeneraseră. În aceste cazuri, simpla coincidenţă ar fi greu de invocat.

Să reamintim, că Babeş a susţinut că anomaliile extremităţilor sînt legate de o tulburare de dezvoltare la nivelul sfenoidului. În asemenea cazuri, evident, trebuie să ne gîndim şi la alteraţia hipofizei.

Trebuie, pe de altă parte, să ne întrebăm dacă există o legătură între polidactilie şi celelalte simptome ce se găsesc la bolnavii de care vorbim.

Ar putea să existe o astfel de legătură ţinînd seama de obezitatea sau excesul de asimilare ce există la aceşti bolnavi din timpul epocii embrionare, în momentul formării şi diferenţierii extremităţilor.

Din acest punct de vedere, ar fi poate de făcut o apropiere între numărul foliolelor, într-o frunză compusă, care poate să meargă, paralel cu capacitatea de creştere. Numărul este mai mare de pildă, la trandafirii agăţători, decît la trandafirii obişnuiţi. Ne gîndim, de asemenea, la diferenţa numerică a foliolelor de trifoi şi a celor de accacia cu frunzele compuse. Dar trebuie să recunoaştem că, la anumite specii, se pot observa forme care nu par să confirme acest mod de a vedea.

În opoziţie cu tendinţa spre multiplicarea degetelor se găseşte aceea a fuziunii lor (sindactilie) sau acea a reducerii lor numerice (oligodactilie). Rară în speţa umană, aceasta din urmă este regulă la anumite specii de animale — de pildă la ecvidee.

Dacă polidactilia este condiţionată, într-o măsură care urmează a fi precizată, de o varietate specială a stării hormonale, acelaşi lucru

trebuie să fie valabil pentru sindactilie (normală la anumite specii animale, palmipedele de pildă), precum şi pentru oligodactilie.

La ecvideele din anumite epoci geologice, numărul degetelor se ridica la cinci. La speciile actuale, se reduce la unul.

Ar fi foarte interesant, după părerea noastră, să studiem aceste probleme, sub unghiul zoo- şi paleo-endocrinologiei.

O lucare a lui Massobrio şi Boccuzzi ridică problema raporturilor posibile între sindromul Bardet-Moon-Lawrence-Biedl, pe de o parte, şi sindromul Cushing, pe de altă parte, precum şi relaţiile ce ar putea exista între unul sau celălalt din aceste sindroame şi alterările funcţiilor epifizare.

Massobrio şi Boccuzzi au comunicat observaţia unei tinere de 17 ani, printre ascendenţii căreia s-a notat obezitatea, la colateralii dinspre tată. S-a notat, de asemenea, prezenţa polidactiliei (şase degete) la un frate. Bolnava însuşi era obeză din primii ani ai vieţii sale şi avea polidactilie. Aceasta din urmă nu se putea observa la cele patru membre. Examenul radiografic, însă, arăta o bifurcaţie simetrică, la cea de a doua falangă a degetului mic, numai la mîna dreaptă, iar la extremitatea fiecăreia din aceste bifurcaţii se găsea o a treia falangetă independentă, pentru fiecare din cele două ramuri ale bifurcaţiei.

Examenul radiografic al piciorului stîng a arătat, pe de altă parte, prezenţa unui al şaselea deget rudimentar între al IV-lea şi al V-lea, alcătuit dintr-o schiţă de metatarsian şi din două falange. Aceste formaţii sînt cu totul independente de cele ale oaselor vecine.

Menstruaţia acestei bolnave a fost precoce (la 11 ani) şi regulată. Dezvoltarea mintală era redusă.

S-a notat hipertricoză, faciesul lunar, moderat pletoric, vergeturi (mai mult albe), palatoschizis submucos, tahicardie cu hipertensiune puţin accentuată, tendinţă la policitemie şi leucocitoză, poliurie, cu scăderea puterii de concentrare şi cu eliminare întîrziată a clorurilor după administrarea acestor substanţe, lipsa de acţiune a „hipofizinei" asupra diurezei, hiperglicemie cu micşorarea toleranţei pentru zahăr, sensibilitate la insulină, uşoară hipercolesterolemie, hiperproteinemie, hiperazotemie, micşorarea metabolismului bazal, precum şi o uşoară hipercalcemie. Acţiunea dinamică specifică a alimentelor proteice era de asemenea micşorată.

În afară de aceasta, constatîndu-se semne de hipertensiune intracraniană, cu simptome de localizare în regiunea epifizară, s-a diagnosticat o tumoare a epifizei, ceea ce s-a confirmat la radiografie.

Autorii se gîndesc, în cazul lor, la un teratom al epifizei.

Polidactilia, palatoschizisul constituie, în cazul lor, alte indicii de dezvoltare anormală.

Simptomele, prezentate de această bolnavă, aparţin, în cea mai mare parte, sindromului Cushing, dar şi insuficienţei epifizare şi autorii sînt de părere că la cele mai multe din aceste simptome se observă un antagonism, între epifiză şi lobul anterior al hipofizei.

Astfel, anumite experienţe ale lui Calvet, Engel tind să dovedească că epifiza şi anterohifiza sînt antagoniste din punct de vedere al acţiunii asupra creşterii.

Un antagonism ar exista de asemenea, după Engel Fleischmann şi Goldhammer între hormonul gonadotrop şi un hormon epifizar, şi poate, după Engel, între acesta din urmă şi hormonul tireotrop.

Epifiza exercită de asemenea, după Fiandaca, o inhibiţie asupra hormonului acetonemiant.

După Prada, extractul epifizar exercită o acţiune inhibitoare şi asupra hiperglicemiei ce se observă după injecţiile cu prolan. După Engel, antihormonul gonadotrop nu se mai produce după epifizectomie.

În cazul lor, autorii cred că simptomele de ordin hiperhipofizar s-ar putea datora absenţei funcţiei epifizare.

Oricum, observaţia lui Massobrio şi Boccuzzi arată că, în cazurile de sindrom Bardet-Moon-Lawrence-Biedl, va trebui să ne gîndim şi la posibilitatea intervenţiei epifizei şi acelaşi lucru se aplică şi la sindromul Cushing.

Toate cazurile de sindrom Bardet-Moon-Lawrence-Biedl ar putea să nu aparţină distrofiei adipozo-genitale, iar anumite cazuri s-ar lega de sindromul Cushing.

Se consideră, în genere, distrofia adipozo-genitală ca fiind în legătură cu o insuficienţă antehipofizară, dar acest lucru nu este demonstrat în mod cert pentru toate cazurile, şi se pot face rezerve cel puţin pentru anumite simptome, printre care şi obezitatea.

Rolul pancreasului şi al corticosuprarenalei (hiperfuncţie) este, de asemenea, de luat în consideraţie în cazurile de obezitate congenitală şi deci asemănătoare cazului de care vorbim.

Influenţa acestor glande ar putea fi primitivă dar este mai degrabă secundară, legată de o tulburare a funcţiei antehipofizare (hormon insulotrop, corticotrop).

În ceea ce priveşte hemeralopia, ea a fost pusă în legătură cu retinita pigmentară care întovărăşeşte adesea obezitatea de natură hipofizară. Dar, în anumite cazuri (Perme şi Hirtz, Lhermitte şi Bollak) s-au găsit alterări degenerative ale retinei, fără tulburări pigmentare.

În anumite cazuri de sindrom Bardet-Moon-Lawrence-Biedl se poate observa, printre alte anomalii, imperforaţia anală.

Pentru explicarea acestui fenomen, ca şi pentru palatoschizisul observat în cazul lui Massobrio şi Boccuzzi, se invocă anomalii de dezvoltare. În cazul acestor din urmă autori, se diagnosticase clinic, un teratom al epifizei. Dar analizînd mai bine, vedem că palatoschizisul ca şi imperforarea anală reprezintă, mai de grabă, nişte opriri în dezvoltare localizate, şi din acest punct de vedere, pot fi privite ca manifestări endocrine ce se pot apropia de alte fenomene, ca, de exemplu, de faptul că ochii se găsesc închişi, în momentul naşterii, la anumite animale, precum şi faptul că orificiul vaginal nu se deschide decît în epoca puberală.

Natura hormonală a acestei deschideri (acţiunea foliculinei) este în afară de orice discuţie.

Am afirmat că palatoschizisul reprezintă o oprire în dezvoltare. Un caz, publicat de noi cu prof. I. Tănăsescu, ar putea fi invocat împotriva acestui mod de a vedea.

În acest caz, era vorba de un acromegal prezentînd în acelaşi timp o „gură de lup".

Evident, acromegalo-gigantismul corespunde hiperfuncţiei lobului anterior şi dacă oprirea în dezvoltare ar fi în legătură cu o tulburare hipofizară, ar fi trebuit să ne aşteptăm, mai degrabă, la asocierea sa cu o insuficienţă antehipofizară.

Dar, se poate crede că acromegalo-gigantismul a putut fi secundar tulburării dezvoltării bazei craniului, această tulburare, exercitînd, ea însăşi, o acţiune excitantă asupra antehipofizei.

Pe de altă parte, excitarea creşterii şi acea a diferenţierii nu merg, totdeauna, paralel.

RETINITĂ PIGMENTARĂ DE VARIETATE ATIPICĂ. HEMERALOPIE. SINDACTILIE. ADIPOZITATE REGIONALĂ, ATROFIA ORGANELOR GENITALE. INTÎRZIEREA DEZVOLTĂRII MINTALE *

Bardet, Lawrence şi Moon s-au ocupat cu studiul unei boli familiale, caracterizată prin: retinită pigmentară, tulburări psihice şi malformaţii congenitale: atrezie anală, polidactilie, sindactilie.

Biedl, în 1922, a considerat sindromul ca o formă cerebrală de distrofie adipozo-genitală.

Cockayne şi colaboratori au adunat 107 cazuri, aparţinînd la 43 de familii.

După părerea lui Jores, afecţiunea n-ar fi fost niciodată observată la negri.

Raritatea cazurilor şi o patogenie destul de enigmatică ne-a condus la publicarea unei prime observaţii în 1941.

Avînd prilejul să studiem de curînd două cazuri, prezentînd acest sindrom, am socotit folositor, să revenim asupra acestui subiect.

Primul bolnav, de care ne vom ocupa, este un băiat, de 11 ani. Născut la termen, din părinţi sănătoşi. Din 2 fraţi gemeni, unul a murit de broncopneumonie, la vîrsta de trei săptămîni, pe cînd al doilea a murit la 6 luni, de tulburări gastrointestinale.

Greutatea bolnavului, în momentul naşterii, era de circa 4 kg., capul atrăgea atenţia prin volumul său enorm.

---

* În colaborare cu Ludovic Copelman şi D. Belloiu. Publicat în Acta endocrinologica (Bucureşti), 1946, vol. 12, nr. 4.

În primele 3 luni, copilul a prezentat o hipertrofie a glandelor mamare cu o secreție de lichid alburiu. Apariția primilor dinți a avut loc la 7 luni, însă mersul n-a devenit posibil decît la 3 ani și jumătate. A început să vorbească și mai tîrziu, și chiar azi, copilul se exprimă cu multă greutate. Cuvintele sînt pronunțate cu greutate și adeseori greșit.

Polidactilie și sindactilie. Are șase degete la piciorul drept, al șaselea incomplet, lipit de al cincilea. Sudura este completă între al doilea și al treilea deget, la ambele picioare.

Morfologia este în genere comparabilă cu cea a sindromului adipozo-genital, dar adipozitatea este atenuată și localizată mai ales la nivelul glandelor mamare, a abdomenului și a coapselor, realizînd astfel un tip feminoid. Tegumentele sînt moi, albe, fără vergeturi. Greutatea este 31 kg, iar creșterea în întîrziere cu 9 cm (126 cm) față de medie.

Organele genitale sînt de dimensiuni reduse, comparabile cu cele ale unui copil de 3 ani.

Examenul ocular: Retinită pigmentară de varietate albicantă sau *retinitis pigmentosa sine pigmento.* Hemeralopie (Vintilescu).

Examenul endocrin: tiroida nepalpabilă. Bolnavul preferă căldura. Somnul prelungit. Metabolismul bazal: — 8% (M. Pitiș).

Timusul este percutabil pe o lărgime de 1—2 cm, în al doilea spațiu intercostal stîng.

Paratiroide. Calcemia în limitele normale. Semnul Chvostek este absent, iar implantația dinților este neregulată. Nu se constată semne subiective de hipoparatiroidie.

Suprarenale. Tegumentele sînt albe, tensiunea arterială, 10,5/6.

Hipofiza. Examenul radiologic al șeii turcești nu arată nici o anomalie.

Acțiunea dinamică specifică. Un regim bogat în proteine aduce o mărire a metabolismului de bază, de la —8% la +30%. Intoarcerea la valoarea inițială se face după 4 ore.

În ce privește gonadele, reamintim atrofia organelor genitale externe și interne și adăugăm că bolnavul prezintă o dublă criptorhidie, de altfel reductibilă.

Examenul morfologic al sîngelui. Numărul hematiilor este de 4 000 000/mm³, iar acela al leucocitelor de 6 000, cu o limfocitoză ușoară (37%).

Proba ingestiei apei. După 620 ml, de apă bolnavul, în cele 4 ore următoare, elimină 690 ml de apă, cu o densitate de 1006.

Examenul psihologic. Am studiat inteligența bolnavului cu ajutorul unui test realizat de psihologii americani Kuhlman și Andersen, test adaptat de I. M. Nestor.

Metoda urmărește să determine capacitatea bolnavului în stabilirea relațiilor, discernămîntul său, funcțiunea „alegerii" mai mult decît numărul cunoștințelor dobîndite prin învățătură.

Caietul conține 11 serii de probleme, totalizînd 136 de exerciții. Bolnavul nu este în stare să înțeleagă decît 2 teme: 1) să reproducă un desen, după model și 2) să traducă în litere un alfabet prezentat în cifre.

Nu înțelege de loc următoarele probleme:

1) să aleagă cuvîntul intrus, într-o serie de omonime;

2) să înțeleagă raporturile între 2 noțiuni contrare (zgomot-liniște, îtotdeauna-niciodată);

3) să priceapă raporturile între noțiunile echivalente sau;
4) de la cuprinzător la cuprins: carte-foi, casă-fereastră.

Cercetarea funcției psihice a fost completată de următoarele examene:

Memorie auditivă a cuvintelor și a cifrelor; memorie concretă și spirit de observație (Piéron); atenție distributivă și atenție concentrată (testul Klazov). Rezultatele obținute, raportate la baremuri (unități de măsură stabilite pentru normali) de I. M. Nestor, ne permit să afirmăm că bolnavul se găsește sub limita inferioară a scării de inteligență, fără a putea totuși zice că este vorba de o oprire totală a dezvoltării psihice. Vîrsta mintală a bolnavului ar fi acea a unui copil de 6 ani. Amănuntele sînt interesante, căci, pe de o parte Boenheim a descris în „Endocrinologia" un asemenea sindrom cu inteligență normală, pe cînd, pe de altă parte, Zondeck a găsit la un alt bolnav toate semnele de idioție gravă:

Iată, pe scurt, a doua observație:

A. S., în vîrstă de 8 ani, născut la termen. Retinită pigmentară, hemeralopie. Polidactilia se prezintă sub forma unui al șaselea deget redus la un mugure cărnos. Adipozitatea este răspîndită la nivelul abdomenului în mod uniform. Se observă, în afară de aceasta, o întîrziere în dezvoltarea organelor genitale. Testiculele au volumul a două boabe de mazăre. Sînt tari, insensibile, coborîte în scrot, Penisul este redus, infantil. Se notează o deficiență mintală și tulburări tiroidiene; metabolismul bazal este coborît, — 14%. Timusul este percutabil, pe o lărgime de 1,5 cm, în primele două spații intercostale, la stînga.

Problema cea mai interesantă pusă de cazurile de sindrom, de care vorbim, este aceea a patogeniei.

Cunoaștem astăzi o distrofie adipozo-genitală, în raport cu leziunile neoplazice sau traumatice ale regiunii infundibulo-hipofizare. Dar cele mai multe cazuri de sindrom adipozo-genital sînt, mai de grabă, de ordin constituțional.

Intervenția hipofizei și a centrilor vegetativi de la baza creierului este, în asemenea cazuri, foarte verosimilă, fără a putea preciza sau afirma mai mult.

Se poate afirma același lucru despre sindromul de care ne ocupăm în nota de azi.

Caracterul său familial, în multe cazuri, ne obligă să ne gîndim la intervenția modificărilor eredității.

În cursul acestei expuneri, am semnalat deja anumite simptome, care amintesc hipotiroidismul: somn prelungit, metabolism de bază de — 8% în prima observație, de — 14% în a doua; toleranță pentru căldură.

Rămîne de știut dacă aceste tulburări sînt primitive sau secundare și aceeiași problemă se pune pentru atrofia organelor genitale.

Cercetările făcute de unul din noi asupra obezității infantile ne-au arătat că la cei mai mulți bolnavi, tiroida este nepalpabilă și metabolismul de bază micșorat.

Să reținem de asemenea hipertrofia glandelor mamare pe care primul din copiii observați, o prezenta din primele luni ale vieții sale și

care trebuie apropiată de aceea, mai tardivă, ce se observă în anumite cazuri de distrofie adipozo-genitală.

Glanda mamară pare că se dezvoltă bine, cînd țesutul adipos se dezvoltă și el, în același mod în sindromul hipercorticosuprarenal, sau de pildă, în sindromul Cushing.

Să reamintim, că țesutul adipos este, în general, mai abundent la femeie decît la bărbat. Starea funcțională a testiculelor poate contribui la aceasta.

СИНДРОМ БАРДЕ-МУН-ЛАУРЕНС-БИДЛЯ (ОПИСАНИЕ МНОГОЧИСЛЕННЫХ СЛУЧАЕВ)

РЕЗЮМЕ

Авторы приводят три случая синдрома Барде-Муи-Лауренс-Бидля Как известно, синдром имеет следующие признаки: пигментный ретинит, психические расстройства, врожденные аномалии, как, например, атрезия заднего прохода, синдактилия, полидактилия. Речь идет о семейном и, по-видимому, наследственном заболевании. В первом наблюдении описывается случай ребенка 13 лет и 9 месяцев, страдающего синдромом Барде-Мун-Лауренс-Видля. Это второй случай, опубликованный в румынской медицинской литературе.

При рождении ребенка отмечалась избыточная упитанность. При осмотре наблюдалось явное ожирение, запаздывание в росте, некоторое замедление в развитии половых органов, добавочные пальцы на обеих ногах; подобные же аномалии отмечались на руках, но ребенок был своевременно оперирован. Констатируется также: пучеглазие, двусторонний симптом чрезмерно разросшихся бровей, бледность покровов и исчезновение кожного пигмента, запоры, зябкость, апатия, полакиурия, олигурия и т. д.

Во втором случае речь шла о мальчике 11 лет, у которого наблюдались: полидактилия, синдактилия, морфологическая конституция, напоминающая адипозо-генитальный синдром у детей, пигментный ретинит (разновидность альбиноса), основной обмен — 8%, приостановка умственного развития. Умственный возраст больного соответствует интеллекту 6-летнего ребенка.

В третьем случае имели 8-летнего ребенка с полидактилией, ожирением, пигментным ретинитом с гемералопией, запаздыванием в развитии половых органов, сниженным основным обменом, равным — 15%. Авторы подчеркивают одновременное наличие признаков гипотиреоидизма.

Обсуждается эндокринный и наследственный патогенезы данного синдрома.

LE SYNDROME DE BARDET-MOON-LAWRENCE-BIEDL (OBSERVATION DE PLUSIEURS CAS)

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent 3 observations de syndrome de Bardet-Moon-Lawrence-Biedl. Le syndrome consiste, comme on le sait, dans les signes suivants : rétinite pigmentaire, troubles psychiques, malformations congénitales — telles que : atrésie anale, syndactilie, polydactilie. C'est une maladie familiale et, semble-t-il, héréditaire. La première observation présentée est celle d'un enfant de 13 ans et 9 mois, atteint d'un syndrome de Bardet-Moon-Lawrence-Biedl. C'est la seconde observation de ce genre publiée dans la littérature médicale roumaine.

L'enfant était très gras dès sa naissance. L'examen a permis de constater une adiposité évidente, un retard de la croissance, un certain retard du développement des organes génitaux, des orteils surnuméraires, aux deux pieds (des malformations similaires, aux deux mains, avaient été opérées). On constate également l'exophtalmie, le signe du sourcil bilatéral, la pâleur des téguments et leur dépigmentation, de la constipation, une sensibilité au froid, de l'apathie, pollakiurie, oligurie, etc.

La seconde observation est celle d'un garçon de 11 ans présentant une polydactilie et syndactilie, une morphologie sembable à celle des enfants adiposo-génitaux, une rétinite pigmentaire de la variété *albicans*, un métabolisme basal de 8%, un arêt du développement intellectuel. L'âge mental du malade est celui d'un enfant de 6 ans. Le troisième enfant, âgé de 8 ans, présentait aussi les manifestations suivantes : polydactilie, adiposité, rétinite pigmentaire à héméralopie, retard du développement des organes génitaux, métabolisme basal diminué (—15%.). Les auteurs signalent l'association de symptômes d'hypothyroïdie.

Ils discutent la pathogénie endocrine et héréditaire du syndrome.

CONTRIBUŢII LA STUDIUL ETIOLOGIEI, PATOGENIEI, DIAGNOSTICULUI ŞI PROGNOSTICULUI OBEZITĂŢII INFANTILE *

În această comunicare continuăm a ne ocupa de problema obezităţii infantile şi anume vom căuta să arătăm ce putem spune, pe baza cazurilor destul de numeroase ce am putut observa, din punctul de vedere al etiologiei, patogeniei, diagnosticului şi prognosticului tulburărilor ce se observă în aceste cazuri.

Majoritatea autorilor tind să distingă două tipuri de obezitate : una cu etiologie exogenă şi alta de origine endogenă.

Acest mod de a vedea este în parte exact, cu rezerva că factorii exo- şi endogeni intră într-o proporţie variabilă în toate cazurile de obezitate. Vom căuta să arătăm ceea ce se poate spune din acest punct de vedere în acelea ale noastre.

Factorii exogeni nu ni s-au părut a fi avut un rol însemnat. Unul din cei care trebuie reţinut este desigur sedentaritatea. Cu actualele programe şcolare [1], cu materia supraîncărcată pe care trebuie să o asimileze elevii, timpul pentru mişcare în aer liber este de cele mai multe ori foarte redus. În plus, unii părinţi mai încarcă pe copiii lor cu ore suplimentare pentru a învăţa limbi străine, muzică etc., ceea ce agravează încă situaţia.

Totuşi, în general vorbind, sedentaritatea rămîne un factor supraadăugat, nu cel esenţial, lăsînd la o parte că uneori ea însăşi este în legătură cu factorii constituţionali, copiii preferînd să citească, spre exemplu, în loc să facă mişcare în aer liber.

Supraalimentaţia, în înţelesul că părinţii au supraalimentat în mod voluntar pe copiii lor, a fost notată într-un mic număr de cazuri (copiii : *K.* (8 ani, 2 luni), *C.* (sub 12 ani), *C.* (13 ani, 10 luni), *F.* (13 ani) s-a îngrăşat în urma unui tratament cu un preparat de untură de peşte. El duce în acelaşi timp o viaţă sedentară. În plus, în familia lui există un gigant (nepot al mamei).

---

* Publicat în Acta endocrinologica, 1942, vol. 8, nr. 3, p. 133.

[1] Autorul se referă la programele şcolare din ţara noastră din perioada în care a fost efectuată lucrarea (1942).

Unii din aceşti copii au fost hrăniţi artificial. Astfel copilul *B.* a fost alăptat cu biberonul. El era aşa de mic la naştere că s-a recomandat a fi ţinut în vată. *N.* copil unic la părinţi, a fost hrănit artificial. Este vorba, în asemenea cazuri, de o reacţie ulterioară compensatoare şi care trece dincolo de media normală ?

Rolul infecţiilor poate fi invocat în unele din observaţiile noastre, nu prea numeroase. În cazul *G.*, copilul s-a îngrăşat la 4 ani şi jumătate în urma unei poliomielite. Este de notat că această infecţie determină în unele cazuri şi alteraţii de ordin meningo-encefalitic pe seama cărora s-ar putea dezvolta obezitatea.

S. pare a se fi îngrăşat după o infecţie malarică (la 3 ani). Tot astfel *St.*; *Z.* în urma unui icter, dar a luat mai mult timp untură de peşte.

P., 13 ani, s-a îngrăşat mai cu seamă după o pneumonie la vîrsta de 5 ani, dar o predispoziţie la îngrăşare exista şi mai înainte.

D., 18 ani, s-a îngrăşat în urma unei apendicite (la 12 ani). A avut poliomielită la 2 ani şi jumătate. Duce o viaţă sedentară. *S.*, 14 ani, s-a îngrăşat în urma unei infecţii în regiunea rotuliană (la 3 ani). *S.*, în urma unui oreion.

O etiologie sifilitică poate fi invocată în cazul *B.*, unde tatăl suferă de paralizie generală, copilul fiind născut (sau conceput ?) la începutul tratamentului. În acest caz există la copil un deficit intelectual de aproximativ 3 ani. Reacţia Bordet-Wassermann este pozitivă la acest copil. În cazul *C.*, 10 ani şi 2 luni, un bunic a fost specific, mama copilului a prezentat crize de ficat, şi vărsături în timpul sarcinii. Copilul *S.* a prezentat reacţia Bordet-Wassermann pozitivă la un prim examen, dar negativă la un al doilea.

Copilul *G.* este fiul unui tabetic. Copilul *N.*, 11 ani, este fiul unui sifilitic. Reacţia Bordet-Wassermann este negativă la copil dar pozitivă la tată. Şi părintele lui *S.* este un fost sifilitic, dar acum reacţia Bordet-Wassermann este negativă.

Unele intervenţii operatorii au părut să aibă în cîteva cazuri un rol prin suprimarea unei infecţii (?), modificări ale echilibrului endocrin (?). Astfel :

Copilul *B.* s-a îngrăşat la mare pe la vîrsta de 5 ani, în urma unei amigdalectomii, iar *K.* (10 ani), în urma unei operaţii pentru polipi endonazali ; *P.* în urma unei amigdalectomii. Şi *P.* s-a îngrăşat mai mult după o amigdalectomie, dar era gras şi mai înainte. *P.* după extirparea apendicelui.

De cîteva ori găsim că este vorba de copii născuţi prematur. Astfel era cazul copilului *A.*, 6 ani şi jumătate, care s-a născut numai cu 2 kg, după 8 luni de viaţă intrauterină.

Cazul *P.* (9—10 ani) : tatăl este specific, dar reacţia Bordet-Wassermann este negativă la copil şi mamă. În cazuri de acest fel nu se poate afirma existenţa sifilisului la copilul obez. Este posibil că această infecţie să fi determinat numai alteraţii speciale în spermatozoidul care a fecundat ovulul matern. Adăugăm că acesta a fost operat de amigdale la 2 ani şi jumătate, şi de vegetaţii adenoide la 8 ani. Şi copilul *T.* este un prematur (cu 2 săptămîni, în urma unui accident). Copilul *X.* (11

ani) a fost născut prematur (7 luni) şi era slab la naştere. Tot astfel *M.* (la 8 luni şi 4 zile). Erau doi gemeni din care unul foarte debil a sucombat după cîteva luni.

Amintesc aci că, împreună cu Şt. - M. Milcu, am notat gemelaritatea în etiologia mixedemului congenital.

Rolul factorilor endogeni este evident în cazurile în care obezitatea este congenitală. Vom vedea mai departe ce se poate spune despre aceşti factori.

Notăm acum că obezitatea a fost congenitală în cazurile *S.* (aproape 6 ani), *L.* (între 6 şi 7 ani), *R.* (7 ani), *F.* (7 ani), *S.* (între 7 şi 8 ani) era, de asemenea, mare la naştere ceea ce a necesitat întrebuinţarea forcepsului. Copilul *T.* (8 ani) a fost gras întotdeauna. Tot astfel în cazul *F.* (9 ani). Copilul *M.* a fost născut prin aplicare de forceps (era prea mare (?).

Copilul *G.* a fost de asemenea gras din naştere. Tatăl său era tabetic. Tot astfel pare a fi fost cazul copilului *R.* (care ulterior a suferit de poliomielită). *R.* cîntărea la naştere 4,800 kg.

L. (13 ani) cîntărea la naştere 5,510 kg. A umblat la 8 luni şi jumătate. Tensiunea sanguină maximă este de 17, cea minimă 10. Ţesut colagen în glanda mamară. Metabolismul —20%. Greoi în mişcări. Nu se simte obosit.

Şi *T.* pare a fi fost întotdeauna gras. Există o mare deosebire între vîrsta părinţilor. Tatăl avea 58 de ani în momentul concepţiei, iar mama 24. Copilul a cîntărit la naştere 5,750 kg. Şi copilul *S.* (13 ani) a fost gras de la naştere. Mama sa cîntăreşte 76,500 kg. Tatăl lui *B.* este de constituţie picnică. Copilul s-a îngrăşat pe la 4 ani. În prezent la talia de 1,562 m. are o greutate de 86,900 kg.

Notăm şi prezenţa în 6 cazuri a unei greutăţi puţin însemnate în momentul naşterii, la copiii ce au devenit mai tîrziu obezi.

Copilul *M.* nu cîntărea la naştere decît 2 kg. A fost operat de apendicită şi pentru vegetaţii adenoide. A suferit o amigdalectomie. De asemenea copilul *L.* (11 ani) nu cîntărea la naştere decît 2,500 kg şi s-a îngrăşat în mod progresiv.

Factorii familiali, intervin în numeroase cazuri, fie că este vorba de o ereditate directă, fie că este vorba de o „tară" familială în legătură cu una sau mai multe glande fără ca ascendenţii sau colateralii să prezinte exact aceleaşi tulburări ca şi cazul cu care sînt în legătură. Unele din examenele precedente pot fi invocate aici. Tot astfel, în cazul *T.*, copil cu timusul hipertrofic, constipat, cu alterări dentare şi dureri de cap, găsim notat că bunica este „colosal de grasă".

Tatăl copilului *F.* (7 ani) era obez ca şi copilul său. Fetiţa *M. M.* (7 ani) este soră cu *G. M.* (8 ani şi jumătate) de asemenea atins de obezitate. Şi tatăl lor are o astfel de tendinţă.

Copilul *G* (8 ani) este fiul unui părinte hipoglicemic, a cărui observaţie a fost publicată de Marinescu şi Façon. Noi înşine am relatat cazul copilului.

Copilul *L.* obez cu spasme în vorbire şi convulsii de la vîrsta de un an jumătate are tatăl picnic şi gras.

Mama fetiței *C. A.* (8 ani și jumătate, 58 kg.) cîntărește 116 kg, iar tatăl 116—118, un frate 85 kg la 15 ani.

De asemenea tatăl copilului *B.* (9 ani) cîntărește 106,600 kg (talie 1,72). De notat că acest copil era foarte debil la naștere.

În cazul *A.* (fată, 9 ani și jumătate) mama prezintă de asemenea un grad de obezitate. Greutatea ei este de 88,900 kg pentru o talie de 1,47 m.

Tatăl lui *D.* este de talie înaltă, 1,90 m și cîntărește 110 kg, deci un adevărat gigantism cu obezitate.

A. (11 ani) este fiul unui părinte de constituție picnică și adipos, care suferă de cataractă unilaterală și de litiază biliară.

N. (11 ani) s-a îngrășat de pe la 7 ani. Mama sa cîntărește 90 kg. Copilul *A.* este fiul unei psihastenice hipertiroidiene. În cazul copilului *Z.* găsim tulburări ovariene la mamă, caracterizate prin întîrzieri de 2—5 luni ale menstruației și frigiditate. *Z.* este unicul copil la părinți. *N.* este de asemenea copil unic. A fost hrănit artificial.

Tatăl lui *I.* este hemofilic. Mai mulți indivizi de sex masculin sînt hemofilici în aceeași familie, dar nu și pacientul nostru (din cauza distrofiei de care este atins ?).

Copilul *L.*, născut cu forcepsul (mare de la naștere (?)) ; are un bunic „uriaș".

N. (12 ani și jumătate) are părinți de talie mare. *C.* este fiul unei migrenoase. Copilul *S.* (13 ani) are ginecomastie. Părintele său are, de asemenea glandele mamare mărite, neformînd însă relief conic ca la fiul său. Un frate al tatălui are figura glabră și nu a avut niciodată raporturi sexuale. *I.* (12 ani și 10 luni) este fiul unui glicozuric. Copilul a fost gras de la naștere și în plus supraalimentat,

În familia mamei copilului *F.* există un gigant. Tatăl copilului *V.* (obez, hipospad cu criptorhidie, testiculul drept coboară prin presiune) este înalt, slab și cu sistemul pilos al corpului foarte puțin dezvoltat. Tatăl copilului *B.* prezintă o talie de 1,87 m și greutatea peste 105 kg. Mama copilului *S.*, gras din naștere, cîntărește 76, 800 kg.

Tatăl lui *M.* este înalt. Tatăl lui *A.* este gras și mama de asemenea. Tatăl lui *R.* prezintă același tip constituțional ca și fiul său.

Copilul *I.* (14 ani și 10 luni) prezintă mamelele mărite. Tatăl și bunicul au, de asemenea, glandele mamare mărite.

L. (14—15 ani) este fiul unei basedowiene. Prezintă o scădere a metabolismului bazal (—33%). Obezitatea sa nu este prea mare — 47 kg pentru 1,47 m. *C.* (14 ani) a fost menstruată pentru prima dată la 14 ani. Mama a fost, de asemenea, menstruată la aceeași vîrstă.

Din punct de vedere al *diagnosticului* putem vorbi în cele mai multe din cazurile noastre de un sindrom adipozo-genital. Intr-adevăr, noi am găsit că pe un număr de 174 cazuri, în care avem referințe la dezvoltarea penisului, acest organ era insuficient dezvoltat de 156 ori. În 44 cazuri dezvoltarea în grosime a părut suficientă. Organul a putut fi considerat ca normal dezvoltat numai de 17 ori pe 174 de cazuri (deci cam în 10%), iar mai dezvoltat decît în starea normală într-un singur caz.

Volumul testiculelor a fost considerat ca normal în 21 de cazuri pe un număr de 146. De 77 ori insuficienţa lor era indiscutabilă. De 48 ori se putea discuta dacă volumul lor putea fi considerat ca apropiindu-se de cel mediu normal. Adăugăm că pe cele 146 de cazuri am notat 29 cu criptorhidie dintre care 10 unilaterală. De 8 ori testiculele nu puteau fi coborîte în scrot prin presiunea digitală.

Este de remarcat însă că asociaţia obezitate-insuficienţă genitală, nu este suficientă pentru a ne da bine seama de natura sindromului. Cînd acesta este legat de alteraţii ale hipofizei pare a merge în general mînă în mînă cu o reducere a taliei bolnavilor. În cazurile noastre am notat de cele mai multe ori o creştere a taliei. Într-un caz pe care l-am relatat încă de mult cu I. Zalplachta am vorbit de gigantism cu polisarcie excesivă. Aş face în acest caz acum diagnosticul retrospectiv de sindrom Cushing infantil.

Czerny, Keller, Opitz şi Rosenstein şi Schat au vorbit de adipozitate cu gigantism. După ultimul autor, gigantismul apare în special la vîrsta pubertăţii. Priesel şi Frey cred că aceasta este forma cea mai frecventă a obezităţii constituţionale.

După Opitz, se găseşte în aceste cazuri şi o creştere a tensiunii arteriale, o osificare precoce. Greutatea la naştere este adeseori mărită. Copiii uneori simt nevoia de alimentaţie abundentă.

Diagnosticul trebuie făcut şi cu sindromul hiperhidropexic (retenţie de apă, oligurie, densitate mare a urinilor, lipsă de sete etc.) cu care de altfel obezitatea se combină de multe ori.

Este important de reţinut că în cazurile noastre tulburările în dezvoltarea organelor genitale ocupă un loc însemnat şi dacă voim să înglobăm creşterea exagerată a taliei în titulatura diagnosticului atunci trebuie să vorbim de sindrom adipozo-genital cu gigantism. De altfel, se pare că „gigantismul" este trecător, în unele cazuri cel puţin oscilaţia părînd a se face în mod precoce. La vîrsta pubertăţii, noi nu l-am găsit decît într-o mică proporţie. Este bine să vorbim de sindrom adipozo-genital cu accelerarea creşterii.

Dar cu aceste consideraţii problema diagnosticului încă n-a fost epuizată. Un bun diagnostic în astfel de cazuri, mai cu seamă, nu se poate face dacă nu avem şi o concepţie patogenetică mai precisă asupra lor.

Se impune deci să vorbim acum despre această problemă.

Intr-o anumită perioadă a dezvoltării endocrinologiei a existat o tendinţă marcată a se atribui un rol însemnat insuficienţei glandei tiroide în *patogenia obezităţii*.

Rolul acesteia nu pare îndoielnic în unele cazuri de obezitate infantilă, examenul anatomo-patologic demonstrînd alteraţii tiroidiene însemnate. Cazul lui Imerwol, al lui Marfan şi Guinon pot fi citate aci. Şi la adult se pot cita asemenea cazuri (Maranon şi Bonilla).

Tratamentul tiroidian a dat, uneori, rezultate remarcabile. In cazul lui Pende, o fată de 15 ani, cu greutate de 100 kg, a scăzut cu 32 kg într-un an de tratament. In obezitate, în genere, Leichtenstern a observat în 24 din 27 cazuri, scăderi de 3—4 kg în 4—6 săptămîni.

Totuşi, rolul alteraţiilor tiroidiene în patogenia obezităţii, în general, şi a celei infantile, în special, pare mai puţin însemnat decît s-a crezut la început.

Este drept că în majoritatea cazurilor observate de noi, glanda tiroidă era nepalpabilă sau mică, ceea ce nu exclude în tot cazul prezenţa de ţesut tiroidian activ şi suficient pentru a face faţă necesităţilor organismului.

Pentru o funcţie tiroidiană suficientă pledează creşterea taliei, care de cele mai multe ori era deasupra mediei, dezvoltarea bună a inteligenţei ca şi faptul că majoritatea acestor copii tolerează mai bine frigul decît căldura. Noi am găsit astfel o preferinţă pentru frig la 93 de cazuri faţă de 34, care preferau căldura şi în 28 de cazuri o bună toleranţă termică (în 3 cazuri exista o intoleranţă atît pentru frig cît şi pentru căldură).

O intervenţie, foarte probabilă a hipotiroidiei în patogenia obezităţii, nu ni se pare a putea fi admisă decît în cazurile în care întîlnim un complex de simptome de insuficienţă tiroidiană sau cel puţin o scădere însemnată a metabolismului bazal.

Astfel copilul *T.* este constipat, prezintă alteraţii dentare şi dureri de cap. Copila *G.* este friguroasă, nasul are tendinţă la trilobare, prezintă lordoză şi scolioză. Copilul *Gh. M.*, care a mers şi a vorbit cu întîrziere, prezintă o tendinţă la cianoza extremităţilor şi tiroida nepalpabilă, timusul pare hipertrofic. *K.* (8 ani) este friguros, foarte leneş, constipat, cu glanda tiroidă nepalpabilă, cu gingiile alterate. A fost operat pentru vegetaţii adenoide. *A.* prezintă o bună toleranţă termică, dar are metabolismul bazal —11% şi tiroidă nepalpabilă. Nu suferă de constipaţie.

X. (9—10 ani) prezintă o scădere de —31% a metabolismului bazal şi tiroida nepalpabilă; a fost operat pentru apendicită. *P.* este leneş şi preferă căldura. *N.* este migrenos, cu metabolismul bazal —5%; a suferit de apendicită.

L. (11 ani) preferă căldura. Tiroida este nepalpabilă. *S.* preferă căldura; a fost operat pentru o hernie dublă. *M.* este foarte leneş şi constipat. *P.* prezintă o scădere de —23% a metabolismului bazal; a fost operat pentru amigdalite. *A.* prezintă o scădere de —29% a metabolismului bazal; a fost operat pentru apendicită. *P.* este friguros. Metabolismul bazal este de —35%. *T.* a vorbit tîrziu, este migrenos şi cu tiroida nepalpabilă. *S.* este leneş; prezintă dureri de cap.

P. preferă căldura; metabolismul bazal —20%. *K.* are metabolismul —8,2%, tiroida nepalpabilă. *L.* a vorbit tîrziu; metabolismul bazal —10%. *C.* are metabolismul —20%; este distrat. *X.* este elev mediocru, preferă căldura, are o hernie, a avut apendicită.

R. prezintă o constipaţie rebelă, uneori dureri de cap; tiroida este nepalpabilă. *G.* preferă căldura; metabolismul bazal —8%.

G. prezintă un metabolism de —24%; are migrene. *S.* (14 ani) preferă căldura. Metabolismul bazal —10, —12%. *M.* preferă căldura; tiroida nepalpabilă; este leneş. *S.* preferă căldura. Metabolismul —19%.

Precum se vede cam în 30 de cazuri, ne putem gîndi la participarea insuficienței tiroidiene în patogenia obezității infantile, fără să putem preciza în ce măsură a intervenit și în special fără să excludem și intervenția concomitentă și poate mai importantă încă, a altor tulburări glandulare.

Într-unul din cazurile noastre era vorba de fiul unei basedowiene. Cazul acesta nu este izolat. Noi înșine am relatat cu altă ocazie cazul unui copil cu o obezitate foarte însemnată care era de asemenea fiul unei basedowiene. Richardson a publicat o observație asemănătoare.

Mai puțin probabilă este intervenția paratiroidelor. Nu cunoaștem o obezitate de natură paratiroidiană și în special hipoparatiroidiană. Dar ne putem gîndi la o retenție de apă în cazurile în care există o atare insuficiență.

Prezența de alterații dentare, a semnului Chvostek, a unor tulburări cutanate de tip exsudativ și pruriginos, a migrenelor pot ridica problema unei insuficiențe paratiroidiene. În unele din aceste cazuri poate interveni de asemenea și hipotiroidie.

Ținînd seama de datele de mai sus, găsim tulburări sugestive pentru hipoparatiroidie în 20 de cazuri, deci mai puțin de 10% din cazurile noastre de obezitate (Chvostek 13 cazuri, tulburări cutanate de tip exsudativ și pruriginos 4 cazuri, migrenă 5, „spasmofilie“ 1 caz).

În ce privește timusul îl găsim hipertrofic în 14 cazuri (din 99). In cele 14 cazuri ne-am putea gîndi și la participarea acestei glande cu atît mai mult cu cît este vorba de o glandă asimilatorie și că mai mulți autori (ca Pende) cred că hipertimia se apropie prin simptomatologia ei de sindromul adipozo-genital.

Se poate pune problema dacă adipoza și insuficiența genitală, legate între ele din punct de vedere simptomatic în cele mai multe cazuri, nu sînt și din punctul de vedere patogenic în sensul că obezitatea ar fi în legătură cu insuficiența glandelor genitale?

Unii autori ca Schäller, Tandler și Grosz, Müntzer, Maranon admit acest mod de a vedea. Dar după părerea noastră nu poate fi privit ca demonstrat pînă în prezent. Mai întîi insuficiența glandelor sexuale lipsește în unele cazuri de obezitate infantilă.

Este drept că pentru acestea, care sînt mai puțin numeroase, se poate admite o patogenie diferită.

Dar pe de altă parte tratamentul cu testosteron nu ni s-a părut a avea un efect evident asupra obezității la acești copii.

Adăugăm că obezitatea poate exista, la adult cel puțin, concomitent cu o hiperfuncție endocrină a testiculelor. La un bariton (pare timbrul vocal al hiperorhiticilor) atins de o obezitate foarte însemnată, examenul hormonal făcut de Șt.-M. Milcu a arătat o creștere a eliminării urinare a hormonilor androgeni.

În ce privește cazurile feminine, un exces de funcție ovariană pare a merge mînă în mînă mai degrabă cu o creștere a grăsimii din organism deși îngrășarea exagerată a putut fi observată și după castrația ovariană.

Oricum ar fi, se poate ridica problema dacă testiculul infantil nu funcţionează din punct de vedere al metabolismului grăsimilor în mod diferit de cel matur şi din acest punct de vedere ar fi interesant de cercetat acţiunea extractelor de testicul imatur în cazurile de obezitate infantilă.

Ne putem întreba, de asemenea, dacă insuficienţa glandelor genitale nu intervine în creşterea exagerată a copiilor atinşi de obezitate, creştere de care am vorbit într-o comunicare anterioară.

Nici aceasta nu se poate afirma pentru un moment, deoarece se admite, în general, că insuficienţa glandelor genitale determină o exagerare a creşterii, nu prin accelerarea acesteia ci prin prelungirea duratei ei, cartilajele de creştere persistînd peste durata normală.

Cu privire la glandele genitale, frecvenţa caracterelor feminine la copii obezi de sex masculin (topografia ţesutului adipos, lipsa de pigmentaţie a pielii, prezenţa de noduli colageni sau glandulari în mamelă, o adevărată ginecomastie în unele cazuri, uneori creşterea diametrului biiliac sau bitrocanterian) pune problema unor modificări de metabolism în sensul celui propriu sexului feminin. Va fi interesant de cercetat foliculinemia în aceste cazuri.

In legătură cu glandele genitale se pune problema rolului unei hiperfuncţii a corticosuprarenalei în cazurile de care vorbim cu atît mai mult cu cît ne putem gîndi şi la posibilitatea unei reacţii corticosuprarenale în urma insuficienţei glandelor genitale, aşa cum a fost descrisă după castraţie. Hiperfuncţia corticosuprarenală pare a explica şi exagerarea creşterii şi ulterior osificaţia mai precoce a cartilajelor de creştere.

Dar o concluzie afirmativă referitoare la o astfel de patogenie a obezităţii infantile nu ni se pare permisă decît într-un număr relativ mic de cazuri, în care găsim o simptomatologie specială; obezitatea interesînd şi regiunea cervico-facială, respectînd mai degrabă segmentele distale ale membrelor, prezenţa de strii cutanate atrofice („vergeturi"), de hiperpilozitate şi de organe genitale mai degrabă normale (cel puţin la început), cu pubertate precoce în unele cazuri.

Aceeaşi patogenie poate fi invocată (dar nu afirmată fără rezerve) la copiii la care obezitatea datează de la naştere şi amintim din acest punct de vedere că un astfel de sindrom (macroliposomie congenitală) a fost descris de Cristiansen.

La bolnavii observaţi de noi am găsit obezitatea congenitală în 12 cazuri, prezenţa de „vergeturi" în 6 cazuri.

Precum se vede numărul de cazuri în care s-ar putea invoca o patogenie corticosuprarenală este proporţional destul de mic, chiar admiţînd că cele două simptome mai sus amintite ar putea avea numai această semnificaţie.

Dar, întrucît ne priveşte, nu am putea admite aceasta ca un fapt demonstrat.

Noi înşine (cu Stocker) am notat striile cutanate atrofice într-un caz de acromegalo-gigantism a cărui observaţie am publicat-o din alt punct de vedere.

Amintim, de asemenea, că striile cutanate atrofice se observă şi în cursul sarcinii la femeile normale.

În ce priveşte caracterul congenital al „macroliposomiei" acesta se poate observa şi la copiii născuţi din mame diabetice. Am constatat aceasta în unul din cazurile noastre a cărui observaţie am publicat-o anterior. Aceasta ne conduce a vorbi despre rolul pancreasului în obezitatea infantilă.

Acest rol ar putea eventual să intervină prin modificări în sensul unei hiperfuncţii a numitului organ, cîştigate după naştere.

De cele mai multe ori el pare a data din cursul vieţii intrauterine sau din momentul concepţiei, chiar, prin transmiterea ereditară a unei predispoziţii la această hiperfuncţie.

Am relatat în această revistă cazul unui copil obez al cărui părinte a suferit de hipoglicemie (deşi unele rezerve erau de făcut asupra naturii primitiv pancreatice a acesteia) ; de asemenea cazul unui copil obez, fiul unei mame diabetice.

În cazurile în care este vorba de copii graşi de la naştere, în care am ridicat problema rolului hiperfuncţiei corticosuprarenale în patogenia obezităţii, se poate pune şi problema aceluia al insulelor Langerhans.

Tot astfel în cazurile cu poftă de mîncare exagerată, care a fost notată cel puţin în 26 din cazurile noastre.

Această exagerare a poftei de mîncare, uneori chinuitoare, (în observaţia ce am publicat cu M. Briese, bolnava era nevoită să se scoale noaptea ca să mănînce), poate să ţină nu numai de hiperactivitatea insulelor ci şi de secreţia externă a pancreasului.

Există corelaţii strînse între cele două glande.

Mai mulţi autori, şi noi înşine cu Şt.-M. Milcu, au constatat că injecţiile de insulină au un răsunet evident asupra corticosuprarenalei. Pe de altă parte, C. I. Parhon şi A. Stocker au găsit o hiperplazie a insulelor Langerhans într-un caz de adenom corticosuprarenal.

Rămîne de văzut întrucît ar putea interveni în stabilirea rolului ce revine celor două organe prezenţa sau absenţa hiperpilozităţii şi topografia specială a supraîncărcării adipoase (predominantă la coapse în obezitatea de origine pancreatică).

Poate şi starea psihică a bolnavilor (mai liniştită şi optimistă în hiperfuncţia pancreatică) ar putea să contribuie la stabilirea diagnosticului. Dar încă o dată problema rămîne de studiat.

Unele cazuri de obezitate congenitală au putut fi puse în legătură cu o hiperfuncţie epifizară, iar sindromul hiperepifizar poate fi caracterizat, aşa cum am făcut-o în manualul de endocrinologie, prin oprirea în dezvoltarea organelor genitale, îngrăşare şi creştere exagerată. Şi experimental s-au putut obţine aceleaşi simptome prin injecţii de extract epifizar.

Cercetările lui Şt.-M. Milcu şi M. Pitiş, pe şobolani tineri, sînt foarte demonstrative cu privire la exagerarea creşterii cel puţin. Deci

rolul epifizei trebuie luat în consideraţie în cazurile noastre, fără să se poată stabili pentru un moment măsura în care ar putea interveni.

Dar, în general, vorbind de patogenia sindromului adipozo-genital hipofiza este glanda care a fost, mai ales, incriminată. De asemenea centrii de la baza creierului. Dar şi aici cîte necunoscute există încă şi deci cîtă nesiguranţă.

Cazul lui Babinski şi al lui Froehlich sînt primele care au stabilit existenţa sindromului adipozo-genital, urmînd sau însoţind alteraţii ale hipofizei. Numeroşi autori au publicat ulterior observaţii de acest fel, printre care şi alteraţii hipofizare de natură traumatică (Madelung).

Tendinţa obişnuită este ca formele de obezitate adipozo-genitală cu alteraţii ale hipofizei să fie puse pe seama unei insuficienţe a numitei glande. Dar pe seama cărei porţiuni a hipofizei? şi a cărui fel de celule?

Incepînd cu lobul anterior, amintim că insuficienţa lui totală duce la caşexia hipofizară şi că deci ar fi mai logic să ne gîndim la o hiperfuncţie.

Pende este înclinat să admită că absenţa totală sau aproape totală a secreţiei hipofizare determină caşexia pe cîtă vreme insuficienţa relativă, obezitatea.

Dar această diferenţă simptomatologică în raport cu gradul insuficienţei deşi nu este imposibilă, a priori, rămîne totuşi de demonstrat.

O hiperfuncţie antehipofizară (celulele eozinofile) ar putea explica exagerarea creşterii în cazurile noastre. Dar şi alte glande pot interveni în exagerarea creşterii (epifiza, suprarenalele, timusul etc.) şi în prezent nu putem să afirmăm, fără rezerve, că în cazurile noastre ea ţine de hiperfuncţia celulelor eozinofile ale hipofizei.

Cît despre îngrăşare ea ar putea ţine de activitatea în exces a celulelor bazofile, aşa cum a admis Cushing în sindromul ce-i poartă numele. Aceste celule par a secreta şi hormonul gonadotrop. Dar această patogenie nu pare verosimilă decît pentru numărul mic de cazuri în care simptomatologia este aceea ce corespunde în total sau cel puţin în parte sindromului mai sus numit sau celui hipercorticosuprarenal ce i se suprapune. Astfel este şi cazul a două fete cu obezitate şi virilism din observaţiile noastre.

Problema relaţiilor hormonului acetonemiant cu obezitatea este de asemenea de studiat.

Intrucît celulele cromofobe, care au fost găsite în unele cazuri de sindrom adipozo-genital, cu adenom hipofizar format pe seama acestora, pot interveni în producerea sindromului rămîne o problemă deschisă. Autorii sînt înclinaţi, în genere, să creadă că adenomul împiedică prin compresiune, funcţia celorlalte celule hipofizare sau a centrilor vegetativi de la baza creierului, vecini cu hipofiza.

Se pune de asemenea şi problema intervenţiei posibile a regiunii intermediare a hipofizei în patogenia obezităţii infantile.

Dacă pentru obezitatea însăşi raporturile cu antehipofiza sînt foarte obscure, pentru insuficienţa genitală ele par mai aproape de clarificare. Putem admite că este vorba de o insuficienţă mai mult sau mai puţin

însemnată a secreţiei hormonului gonadotrop aşa cum există de fapt în cazul K.

Şt.-M. Milcu, care a putut studia din acest punct de vedere mai mulţi bolnavi atinşi de acest sindrom, a găsit, în general, eliminarea urinară a acestui hormon scăzută. Este evident că oarecare rezervă se impune cînd este vorba de a conchide de la scăderea eliminării unui hormon şi la aceea a secreţiei lui.

Este de discutat dacă şi hormonul tireotrop nu este scăzut ceea ce ar putea contribui, în parte, şi la explicarea obezităţii. Dar am văzut mai sus rezervele ce sînt de făcut relativ la intervenţia insuficienţei tiroidiene în patogenia sindromului de care ne ocupăm.

Şi porţiunea intermediară a hipofizei a fost încriminată. Biedl atribuia insuficienţei acestei porţiuni rolul esenţial în patogenia sindromului adipozo-genital.

Relaţiile aşa-zisului lob intermediar cu pigmentaţia, ridică problema intervenţiei unei insuficienţe a acestei regiuni în producerea lipsei de pigmentaţie cutanată, pe care am notat-o cel puţin în 31 din cazurile noastre, în care era foarte caracteristică. Dar mai puţin accentuat, acest fenomen există, credem, încă mai frecvent.

Această slabă pigmentaţie este, însă, unul din caracterele feminine ce se întîlnesc la aceşti bolnavi. Alte caractere feminine (dezvoltarea glandei mamare, topografia ţesutului adipos, dezvoltarea şoldurilor, poate chiar tendinţa la hipotonie musculară) pot avea legătură cu tulburări ale aceleiaşi regiuni ?

Pentru un moment şi această problemă rămîne în suspensie. Notăm că Pende a găsit un adenom al porţiunii intermediare a hipofizei într-un caz de sindrom adipozo-genital.

In ceea ce priveşte intervenţia lobului posterior ea a fost invocată de unii autori. Acest lob intervine în metabolismul lipidelor (şi al apei). Raab a observat că injecţiile de extract de lob posterior determină scăderea lipemiei (fenomen pe care Knauer, Parhon şi G. Werner l-au observat şi în sindromul adipozo-genital de care ne-am ocupat aci) şi creşterea lipidelor în ficat.

Hipotonia musculară ce se observă cu oarecare frecvenţă la aceşti bolnavi se poate explica, de asemenea, printr-o insuficienţă a lobului posterior (sau a celui intermediar).

Cu privire la rolul hormonilor hipofizari în patogenia distrofiei de care vorbim, se pune şi problema independenţei sau dependenţei reciproce a simptomelor. Astfel : creşterea exagerată şi supraîncărcarea adipoasă sînt sau nu legate între ele ?

S-ar putea concepe că ambele se dezvoltă din aceleaşi modificări hormonale, cu alte cuvinte ca tulburarea de metabolism care condiţionează obezitatea să determine în acelaşi timp şi exagerarea creşterii. In acest caz nu ar fi vorba de o exagerare a secreţiei hormonului de creştere deoarece acromegalia şi gigantismul nu sînt însoţite de regulă de obezitate. De asemenea, se pune problema dacă insuficienta dezvol-

tare a glandelor genitale şi organelor respective, în genere, inclusiv caracterele sexuale secundare sînt sau nu dependente de obezitate.

Faptul că uneori ele nu merg în mod paralel, probează oarecare independenţă. Dar aceasta nu exclude posibilitatea unei legături în cele mai multe cazuri şi se pare că activitatea glandelor sexuale este adeseori influenţată de obezitate.

Am relalat, de asemenea, într-o comunicare precedentă posibilitatea unui raport între aceasta din urmă şi caracterele de feminism.

Cîteva cercetări ce am făcut cu Cahane, referitoare la glandele endocrine sub influenţa îngrăşării experimentale prin supraalimentaţie la păsări, tind să probeze că greutatea testiculelor scade în aceste condiţii pe cînd aceea a suprarenalelor creşte.

În sfîrşit, rămîne de văzut în ce măsură alteraţii ale sistemului nervos vegetativ de la baza creierului pot să intervină în sindromul de care ne ocupăm, cu atît mai mult cu cît lucrările lui Gaup şi în special ale lui Joao Oliveira e Silva tind să stabilească că centrii respectivi sînt în acelaşi timp şi adevărate organe endocrine.

Unele observaţii clinice şi anatomo-clinice (Pende, Ley, Neurath, Marinescu şi Goldstein, Obregia şi Urechia), ca şi unele date experimentale arată posibilitatea producerii obezităţii, cu sau fără alteraţii genitale concomitente, în urma unor leziuni a centrilor nervoşi infundibulari sau bazali în genere. Pentru Jagic şi Fellinger absenţa opririi creşterii, într-un caz de sindrom adipozo-genital, vorbeşte pentru natura mezencefalică a sindromului. Jores este de părere că alteraţiile genitale şi tulburările de creştere în distrofia adipozo-genitală sînt de origine hormonală, pe cîtă vreme adipozitatea de origine centrală (mezencefalică). Borchard se gîndeşte mai ales la zona intermediară şi la raporturile ei cu mezencefalul.

Într-un număr nu prea însemnat din observaţiile noastre se pot invoca cu oarecare probabilitate, asemenea alteraţii. Dintre acestea sînt 8 cazuri în care existau fenomene de tip comiţial şi alte cîteva în care existau alte tulburări nervoase.

Din tot ce precede, nu reiese o patogenie clară pentru diferitele cazuri de care ne-am ocupat.

Rolul hipofizei, epifizei, suprarenalelor, pancreasului şi glandelor genitale pare însă foarte verosimil. Acest rol pare a fi adeseori concomitent.

Dar pe de altă parte, trebuie ţinut seama de faptul foarte important că în numeroase cazuri obezitatea copiilor prezintă un caracter ereditar şi familial precum am văzut cînd am vorbit despre etiologia acestor cazuri.

Unii autori ca Bauer au opus aceşti factori ereditari şi familiali celor endocrini în patogenia distrofiilor ; după părerea noastră, această opoziţie nu se poate susţine.

Putem concepe că echilibrul endocrin, cu alte cuvinte proporţia diferiţilor hormoni secretaţi de organele respective, variază în diferitele stări normale şi patologice, aceasta datorită influenţei factorilor constituţionali. De asemenea, în aceeaşi ordine de idei, putem concepe că

aceeaşi cantitate dintr-un hormon anumit va fi suficient pentru o anumită proporţie hormonală constituţională (sau cîştigată) şi insuficient sau în exces pentru altă constituţie hormonală.

Aşa s-ar putea explica poate buna toleranţă pentru frig a unor obezi cu metabolismul bazal scăzut şi tiroida nepalpabilă.

În ceea ce priveşte prognosticul obezităţii infantile putem afirma după cazurile noastre că el este în genere benign — quo ad vitam — în cele mai multe cazuri. În mod excepţional în obezitatea excesivă, în cele de tipul sindromului Cushing, spre exemplu, se poate ajunge la o asistolie sau alte complicaţii care compromit însăşi existenţa.

Tratamentul influenţează în mod fericit dezvoltarea glandelor genitale. O tendinţă la dezvoltarea acestora se vede la epoca pubertăţii, chiar fără tratament. Dar ea nu pare întotdeauna suficientă. Majoritatea tratamentelor influenţează mai puţin obezitatea, iar tendinţa la scăderea acesteia, odată cu pubertatea, pare de asemenea mai puţin pronunţată.

Dar, despre tratamentul distrofiilor de care ne ocupăm vom vorbi într-o comunicare ulterioară.

ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

РЕЗЮМЕ

Во всех формах ожирения следует искать участие экзогенного или эндогенного факторов. В большинстве случаев ожирения у детей роль первого фактора весьма незначительна.

В многочисленных случаях в качестве дополнительного фактора следует отметить сидячий образ жизни. Усиленное питание наблюдается в незначительном числе случаев, по меньшей мере в отношении супраалиментации, зависящей от родителей больных детей.

Роль инфекции, в том числе и сифилиса, также не очень значительна. В некоторых случаях речь идет о недоношенных детях.

Несомненно, что более значительную роль играют эндогенные факторы. В известном числе случаев ожирение было врожденным заболеванием. В редких случаях вес тела новорожденных, в дальнейшем страдавших ожирением, был меньше среднего. В некоторых случаях имеет значение прямая наследственность или эндокринная отягченность.

Что касается диагноза, в большинстве случаев можно говорить об адипозо-генитальной дистрофии с избыточным ростом и, по-видимому, довольно часто с ранним окостенением.

Патогенез остается довольно мало изученным. Гипотиреоидизм, повидимому, играл известную роль лишь в 30 из 271 случая.

Гипопаратиреоидизм лишь в редких случаях мог вызвать известную задержку воды в тканях.

Автор рассматривает возможность участия коры надпочечников и островков Лангерхаиса главным образом в случаях врожденного ожирения, указывая иа влияние шишковидной железы, а также различных участков и клеточных зон мозгового придатка, как и вегетативных центров основания головного мозга, на патогенез ожирения.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ÉTIOLOGIE, DE LA PATHOGÉNIE, DU DIAGNOSTIC ET DU PRONOSTIC DE L'OBÉSITÉ INFANTILE

RÉSUMÉ

Dans toutes les formes d'obésité, il faut chercher la participation des facteurs exo- et endogènes. Dans la plupart des cas d'obésité infantile, le rôle du premier facteur n'a pas d'importance.

La sédentarité intervient souvent comme un facteur surajouté. La suralimentation apparaît dans un petit nombre de cas, du moins en ce qui concerne la suralimentation que les parents imposent délibérément aux enfants.

Le rôle des infections, la syphilis y compris, n'est pas très important. Dans quelques cas, il était question d'enfants venus avant terme.

Le rôle des facteurs endogènes est, sans doute, plus important. Dans un certain nombre de cas, l'obésité était congénitale. Le poids des nouveau-nés, qui devaient devenir obèses plus tard, était rarement inférieur à la moyenne. L'hérédité directe ou une tare endocrine interviennent dans certains cas. En ce qui concerne le diagnostic, dans la plupart des observations, on peut parler d'un syndrome adiposo-génital, avec exagération de la croissance et, à ce qu'il semble, avec de fréquentes ossifications précoces.

La pathogénie demeure assez obscure. Ce n'est que dans 30 cas environ sur 271, que l'hypothyroïdie semble pouvoir être incriminée.

L'hypoparathyroïdie pourrait tout au plus déterminer, dans de rares cas, une certaine rétention d'eau dans les tissus.

L'auteur passe en revue les possibilités d'intervention de la corticosurrénale et des îlots de Langerhans — notamment dans les cas d'obésité congénitale — ainsi que de l'épiphyse, des divers types cellulaires et portions de l'hypophyse, et des centres végétatifs de la base du cerveau.

TRATAMENTUL DISTROFIEI ADIPOZO-GENITALE CONSTITUȚIONALE ȘI AL OBEZITĂȚII INFANTILE. ÎN GENERAL

În mai multe comunicări anterioare ne-am ocupat cu studiul obezității infantile și în special al formei adipozo-genitale cu exagerarea frecventă a creșterii.

În ultima din aceste comunicări am discutat patogenia acestei distrofii.

Rămîne să spunem în cea prezentă cîteva cuvinte referitoare la tratamentul ei.

O bună terapeutică trebuie să se inspire din cunoștințele referitoare la patogenia bolii ce vrem să tratăm.

Or, am văzut că ceea ce știm referitor la patogenia distrofiei adipozo-genitale este încă destul de puțin precis.

Oricum ar fi, scăderea secreției hormonului gonadotrop pare extrem de verosimilă.

De altfel, Șt.-M. Milcu a găsit eliminarea urinară a hormonului gonadotrop scăzută, de regulă, în urina acestor bolnavi. Este natural, deci, să recurgem la tratamentul cu acest hormon în sindromul de care vorbim.

Am întrebuințat această terapeutică sub formă de injecții de prolan, horpan, antuitrină, physolan etc., în doze de 100 unități, la fiecare 3 zile, prescriind de regulă 10 injecții, apoi lăsînd o pauză de o lună sau două și reluînd injecțiile.

Se poate spune că acest tratament a determinat, de regulă, o mărire de volum a testiculelor și a penisului, ce este drept nu prea accentuată nici prea rapidă dar progresivă în general, mai cu seamă dacă repetăm tratamentul.

Tratamentul amintit a influențat în mod favorabil și criptorhidia, pe cea bilaterală sau unilaterală reductibile. Criptorhidia unilaterală și ireductibilă nu a părut influențată.

---

* Publicat în Acta endocrinologica, 1942, vol. 8, nr. 4, p. 237.

In nici un caz tratamentul cu hormon gonadotrop nu ni s-a părut a fi avut vreo influenţă favorabilă în ce priveşte scăderea obezităţii ; din acest punct de vedere sîntem de acord cu Heckel.

Se poate chiar discuta dacă acest tratament nu contribuie la menţinerea ei.

Ca şi alţi autori am recurs pentru obezitatea în sine, mai ales, la preparatele de glandă tiroidă, chiar şi în cazurile unde o patogenie hipotiroidiană nu părea verosimilă.

Cu dozele, mici sau foarte mici (cîteva centigrame pe zi), pe care le-am întrebuinţat, cele mai deseori, nu am obţinut de regulă rezultate sensibile.

Poate însă că acest tratament a influenţat într-o oarecare măsură starea organelor genitale, cu atît mai mult cu cît este cunoscută insuficienta dezvoltare a acestora în absenţa glandei tiroide, iar Aron şi Benoit observaseră o acţiune stimulantă asupra dezvoltării testiculelor la răţoiul impuber sub influenţa tratamentului tiroidian.

De asemenea Apert şi noi cu Mihăilescu am observat efecte bune ale tratamentului tiroidian şi în criptorhidie. In cazul observat de noi era vorba tocmai de un copil cu sindrom adipozo-genital.

In ce priveşte acţiunea tratamentului tiroidian asupra creşterii, dozele întrebuinţate de noi au părut să aibă în unele cazuri o acţiune stimulantă.

Intr-un anumit număr, relativ mic, de cazuri am întrebuinţat şi tratamentul timic pe cale bucală, iar în cel publicat cu Elias, sub formă de injecţii. In ultimul caz testiculele criptorhide au coborît în scrot şi au crescut în mod evident.

Tratamentul cu hormon masculin l-am întrebuinţat cu multă precauţie evitîndu-l complet la copiii ce se găseau încă departe de vîrsta pubertăţii.

Această precauţie a fost inspirată de teama de a deştepta prea timpuriu instinctul sexual şi funcţiunea organelor respective ceea ce ar fi putut avea rezultate (masturbaţie etc.) ce trebuiau evitate. Pe de altă parte, de teama de a nu determina osificarea precoce a cartilajelor de creştere ; în sfîrşit de aceea de a nu împiedica dezvoltarea testiculelor bolnavului, aceasta în legătură cu opinia curentă şi verificată în unele împrejurări că tratamentul cu un anumit extract glandular sau cu un anumit hormon pune în repaus glanda respectivă a celui tratat.

Experienţa noastră ne arată însă că ultima opinie nu poate fi admisă fără rezerve.

In ce priveşte inhibiţia creşterii, din experienţa ce avem pînă în prezent, nu pare a reieşi că din punct de vedere practic tratamentul cu hormon masculin, aşa cum a fost aplicat de noi, are un efect defavorabil.

Astfel, bolnavul *R. M.*, a cărui talie la 10 ani era de 147 cm, ajunge la 15 ani la aceea de 177 cm, deşi a făcut un tratament cu hormon masculin (testoviron, sterandril) în injecţii repetate şi mergînd pînă la doza de 25 mg. Acest tratament a fost făcut de la vîrsta de 11 ani, cînd talia era de 155 cm, după ce i se administrase preparate de timus, tiroidă, hormon gonadotrop. Tratamentul tiroidian (10 cg pe zi) a fost conti-

nuat şi concomitent cu acela androgenic. Greutatea la 15 ani era de 67,700 kg, ceea ce faţă de 177 cm (talia) era o cifră mică.

T. R., care la 12 ani avea talia de 140 cm şi greutatea de 40,100 kg (după ce făcuse deja un tratament cu hormon gonadotrop, extract de timus, tiroidă şi lipide orhitice), prezenta la 18 ani talia de 172 cm şi greutatea de 66,300 kg. Notăm că talia bolnavului la 12 ani nu se depărta în mod evident de cea normală (139,4 cm după *Manicatide*), greutatea fiind superioară cu aproape 10 kg.

Bolnavul *T. G.* a cărui talie era de 151,5 cm la 12 ani şi jumătate (evident superioară mediei), iar greutatea de 55 kg, a urmat un tratament cu tiroidă, prolan, testoviron şi sterandril. Între 16 şi 17 ani talia sa era de 175 cm, iar greutatea de 84 kg.

M. I., a cărui talie era de 140 cm şi greutatea de 50,100 kg la 9 ani, a făcut un tratament combinat tiroidian, timic, hipofiză totală şi lipide orhitice. Trei ani mai tîrziu (la 12 ani) talia sa era de 162 cm şi greutatea de 61,400 kg.

Rămîne însă prima obiecţie care ne face să contraindicăm acest tratament la copiii ce sînt încă departe de pubertate.

Dar cînd bolnavul a ajuns în preajma acestei epoci a vieţii şi mai ales cînd talia lui este destul de însemnată, întrecînd în majoritatea cazurilor pe aceea a copiilor normali de aceeaşi vîrstă, tratamentul cu hormon masculin dă rezultate remarcabile, din punctul de vedere al dezvoltării organelor genitale.

Recurgem de regulă la o serie de injecţii de 5 mg la fiecare 3 zile una, 10—12 injecţii, apoi la o doză mai mare, 10 mg în acelaşi fel şi uneori şi la doze de 25 mg, acestea la 4 zile o dată.

Acest tratament nu are nici un fel de rigiditate putînd fi adaptat de la caz la caz. Injecţiile pot fi repetate din cînd în cînd.

Dacă în ceea ce priveşte organele genitale acest tratament este foarte eficace, nu se poate afirma acelaşi lucru cu privire la obezitate, care nu ni s-a părut a fi influenţată în mod evident.

Se poate presupune chiar că în unele cazuri tratamentul cu androgene a determinat o creştere în greutate.

Dacă tratamentul tiroidian, în dozele foarte mici întrebuinţate de noi, sub 10 cg de cele mai multe ori, n-a dat rezultate, se poate spune că el poate fi eficace cînd administrăm doze mai mari, 10—20 cg, în cazurile cînd metabolismul bazal este scăzut şi în special, dacă asociem şi o reducere a alimentelor grase şi a glucidelor (aşa cum susţine şi Heckel).

Tratamente cu alţi hormoni sînt de asemenea de încercat ca de pildă hormon acetonemiant sau hormon retrohipofizar dar pînă în prezent nu avem din acest punct de vedere experienţa necesară.

O bolnavă ne-a afirmat că a scăzut în greutate sub influenţa ultimului tratament aplicat pe cale bucală.

Pentru analiza rezultatelor tratamentului este interesant să comparăm cazurile netratate, observate la diferite vîrste, cu cele tratate din punctul de vedere al taliei, greutăţii şi dezvoltării organelor genitale. Din ultimul punct de vedere efectele tratamentului, în special al celui

cu hormon masculin în epoca prepuberală, sînt cu totul evidente și nu vom mai insista asupra acestui punct.

Asupra efectelor hormonului gonadotrop se poate încă discuta care sînt dozele cele mai potrivite și distanța injecțiilor sau între seriile de injecții.

Dozele prea mari au determinat uneori, din punct de vedere experimental, leziuni necrotice ale testiculelor.

Este bine să fim prudenți cu acest tratament. Noi nu am trecut în genere de doza de 100 unități, la fiecare 3 zile, dar alți autori au mers mai departe.

Am comparat, de asemenea, greutatea și înălțimea medie a copiilor obezi tratați, cu a celora netratați la diferite vîrste.

Rezultatele din tabel pot servi din acest punct de vedere numai ca o primă indicație pentru cercetări ulterioare. Numărul de cazuri este de cele mai multe ori prea mic și nu egal cu al celora netratați de aceeași vîrstă. Punctul de plecare al greutății și al înălțimii a fost de asemenea variabil și nu totdeauna concordant cu al mediei valorilor respective pentru copiii obezi netratați. Durata tratamentului de asemenea a fost variabilă. Același caz figurează uneori la vîrste diferite, fiind urmărit în cursul unei perioade de mai mulți ani de tratament.

Vîrsta ani	Copii obezi netratați		Copii obezi tratați	
	Talie m	Greutate kg	Talie m	Greutate kg
8	1,335	40	1,25	33,500
8—9	1,326	42,960	1.37	38,000
9	1,358	44,625	1,322	37,900
9—10	1,366	44,800	1,45	45,100
10	1,409	48,180	1,47	44,150
10—11	1,426	48,31	1,41	41,900
11	1,42	40,789	1,45	49,175
11—12	1,45	40,01	1,47	43,000
12	1,47	54,650	1,52	55,451
12—13	1,501	61,03	1,511	55,680
13	1,526	58,000	1,61	64,150
13—14	1,543	62,571	1,573	63,059
14	1,523	68,383	1,543	57,900
14—15	1,525	59.840	1,605	74,522
15	1,66	85,300	1,622	66,250
15—16	1,58	52,200	1,60	72,425
16	1,652	82,300	1,61	72,425
16—17	1.57	58,600	1,81	—
17	—	—	1,703	75,830
17—18	—	—	1,75	84,000
18	1,66	62,800	1,63	76,700

Precum se vede talia a fost pentru 13 vîrste superioară și numai pentru 5 inferioară ei la copiii tratați.

Rezervele ce am făcut mai sus nu ne permit a conchide că realmente lucrurile trebuie să se petreacă întotdeauna astfel la vîrstele res-

pective. Indicaţia ce se degajă este însă că tratamentul pare a fi stimulat creşterea taliei în cele mai multe cazuri.

Greutatea a fost găsită inferioară la trataţi la 9 vîrste şi superioară la 8. Pare a reieşi că tratamentele au avut oarecare tendinţă, destul de slabă, de a coborî greutatea bolnavilor. Datele se referă numai la copiii de sex masculin, cei de sex feminin, ce am putut observa un timp mai îndelungat, fiind prea puţin numeroşi.

Este vorba bineînţeles numai de tratamentele opoterapice şi hormonale.

Cum în genere tratamentul în acelaşi caz a fost totdeauna multiplu este greu să facem partea respectivă a fiecăruia.

Tratamentul tiroidian fiind însă cel mai constant sîntem dispuşi să-i atribuim acestuia partea cea mai importantă în stimularea creşterii.

Această stimulare ni s-a părut a contribui la distribuţia mai proporţionată a ţesutului adipos şi deci a ameliora situaţia bolnavilor noştri din acest punct de vedere, cel puţin.

Dacă tratamentele hormonale sau opoterapice întrebuinţate de noi n-au influenţat în mod însemnat obezitatea nu înseamnă că nu se vor găsi altele care să aibă efectul dorit.

Pe de altă parte, din cele ce am văzut cînd ne-am ocupat de patogenia acestor distrofii ne putem aştepta ca tratamente cu efect diminuant al unor funcţiuni glandulare (corticosuprarenale, anterohipofizare) să aibă influenţe favorabile.

Amintim din acest punct de vedere rezultatul obţinut de Crile, cu suprarenalectomia parţială într-un caz de boală Cushing, sau cel observat de Cervera, cu radioterapie hipofizară într-un caz de obezitate cu gigantism. Jovin, de asemenea, a observat în cîteva cazuri efecte favorabile cu acelaşi tratament.

ЛЕЧЕНИЕ АДИПОЗО-ГЕНЕТАЛЬНОЙ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

РЕЗЮМЕ

Автор рассматривает результаты, полученные при гормональном и опотерапевтическом лечении ожирения у детей, главным образом при конституцнональной форме адипозо-генитальной дистрофии с чрезмерным ростом, учитывая весьма мало изученный патогенез обменных нарушений.

Что касается ожирения, автор применял главным образом лечение экстрактом щитовидной железы в малых дозах в течение продолжительного времени с короткими промежутками.

Это лечение не дало ясных результатов. В некоторых случаях, повидимому, отмечалась стимуляция роста и более адекватное распределение жировой ткани.

С точки зрения полового развития, инъекцин гоиадотропного гормона оказалнсь довольно эффективными, несмотря на то, что их действие не всегда давало удовлетворительные результаты.

Еще более эффективными оказались инъекции андрогенного гормона (тестовирон, анертан) в препубертатном периоде.

Эти инъекции оказали явио выраженное действие на развитие половых органов, в том числе и семенников.

В общем, одиако, ожиреиие ие поддавалось влиянию.

LE TRAITEMENT DE LA DYSTROPHIE ADIPOSO-GÉNITALE CONSTITUTIONNELLE ET DE L'OBÉSITÉ INFANTILE EN GÉNÉRAL

RÉSUMÉ

L'auteur passe en revue les résultats donnés par le traitement hormonal ou opothérapique dans l'obésité infantile, notamment dans la forme constitutionnelle de la dystrophie adiposo-génitale avec exagération de la croissance, compte tenu de la pathogénie, encore assez obscure, des troubles métaboliques.

En ce qui concerne l'obésité, l'auteur a surtout eu recours au traitement thyroïdien, à faibles doses et prolongé, avec de brèves périodes de pauses thérapeutiques.

Sous cette forme, les résultats n'ont pas été très nets. Parfois le traitement semble avoir stimulé la croissance et déterminé une meilleure répartition du tissu adipeux.

Au point de vue du développement génital, les injections d'hormone gonadotrope ont semblé réellement efficaces, bien que leur action ne fût pas trop marquée.

Une plus grande efficacité semble revenir aux injections d'hormone androgène (testoviron, anertan) pratiquées à la période de prépuberté.

Ces injections ont exercé une action évidente sur le développement des organes génitaux, y compris les testicules.

Néanmoins, l'obésité n'a généralement pas été influencée.

CONSIDERAȚII ASUPRA A 65 DE CAZURI DE SINDROM ADIPOZO-GENITAL *

Sindromul adipozo-genital reprezintă una din tulburările neuro-endocrine frecvent întîlnite în copilărie. Dacă forma în care se pot pune în evidență leziuni decelabile diencefalo-hipofizare este relativ rară, cazurile în care, prin metodele de investigație utilizate în prezent, nu se pot evidenția astfel de leziuni, sînt des întîlnite. Această din urmă formă a fost numită de diverși autori forma „benignă", „funcțională" sau „constituțională".

Unul din noi (Parhon, 1941—1942) (12), (13), (14) a studiat un mare număr de cazuri de obezitate infantilă, dintre care cele mai multe se încadrau în forma benignă a sindromului adipozo-genital. Cazurile au fost cercetate din punctul de vedere al etiologiei, patogeniei, aspectelor clinice, diagnosticului, pronosticului și tratamentului. Din aceste lucrări a rezultat, printre altele, ipoteza că patogenia formei benigne a sindromului este multiplă.

Ulterior, doi dintre noi (M. Pitiș și V. Stănescu, 1951) (17) au arătat că unii adipozo-genitali evoluează la pubertate spre sindroame cushingoide. Acest fapt, pe lîngă problema generală a transformării unui sindrom endocrin în alt sindrom în cursul dezvoltării organismului, pune în discuție pronosticul formei așa-numite benigne a sindromului adipozo-genital.

În continuarea acestor cercetări, s-a urmărit în lucrarea de față dacă se pot individualiza mai multe forme clinice în cadrul formei benigne a sindromului adipozo-genital, avînd la bază patogenii diferite. De asemenea, s-a aprofundat problema evoluției acestor cazuri, a semnelor precoce clinice și de laborator care ar permite să se bănuiască evoluția lor diferită, a adaptării terapeutice în raport cu forma clinică și tendința evolutivă a fiecărui caz.

---

* În colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și alții. Comunicare prezentată în ședința din 22 ianuarie 1954. Publicată în Bul. șt. Acad. R.P.R., Secția șt. med., 1954, t. VI, nr. 2, p. 171.

În acest scop, s-au studiat sistematic 65 de cazuri de sindrom adipozo- genital prin anamneză, examen clinic, biometric, radiologic al şeii turceşti şi al pumnului şi, în unele cazuri, dozări hormonale. La 40 dintre copii, s-a făcut şi un examen psihologic amănunţit, bazat pe anamneză tipologică, observare, studiul jocului şi al desenului, cercetarea reflexelor condiţionate motorii şi a legăturii dintre primul şi al doilea sistem de semnalizare. La un număr de 10 cazuri s-a efectuat electroencefalograma. De asemenea, s-a urmărit evoluţia unei serii de cazuri de foşti adipozo-genitali.

S-au cercetat 49 de cazuri de sindrom adipozo-genital la băieţi şi 16 cazuri la fete.

După vîrstă, cazurile se grupează în felul următor :

La băieţi,	între	3—6	ani	— 5	cazuri
„	„	6—8	„	— 11	„
„	„	8—10	„	— 12	„
„	„	10—12	„	— 10	„
„	„	12—14	„	— 7	„
„	„	14—16	„	— 4	„
la fete,	între	7—9	ani	— 4	cazuri
„	„	9—11	„	— 9	„
„	„	11—13	„	— 3	„

ANTECEDENTELE EREDOCOLATERALE ŞI PERSONALE

În fiecare caz, s-au cercetat prin interogarea părinţilor, tulburările endocrine ale rudelor apropiate (părinţi, fraţi, bunici, mătuşi, unchi, veri).

În 26 de cazuri (40%), s-au găsit în antecedentele eredocolaterale: obezitate, hipertensiune sau semne hipercorticosuprarenale. În 6 din aceste cazuri, s-a notat şi existenţa diabetului. În 8 cazuri (12%), au existat fraţi sau părinţi prezentînd sindrom adipozo-genital. În 2 cazuri (3%), unul dintre părinţi avusese lues incomplet tratat, iar într-un caz (1,5%), mama era înapoiată din punct de vedere psihic.

Starea materială a familiei a fost bună, la marea majoritate a cazurilor. În 26% din cazuri era vorba de copii unici.

Din mediul urban făceau parte 95% din cazuri, iar din mediul rural, 5% din cazuri.

Prin anamneză, s-a putut afla greutatea la naştere a copiilor în 27 de cazuri. Din acest punct de vedere, cazurile au fost grupate după cum urmează :

Sub	3 000 g — (19%)
Intre	3 000 g — 3 500 g (19%)
Intre	3 500 g — 4 500 g (59%)
Peste	4 500 g — (3%)

S-au putut obţine date asupra începutului mersului şi al vorbirii în 62 de cazuri. Dintre aceşti copii, 54 (87,1%) au mers la timp, 3 (4,84%)

au mers mai devreme, iar 5 (8,06) au mers mai tîrziu (între 2—3 ani). Din ultimii 5, 2 prezentau o encefalopatie.

S-a cercetat prin anamneză vîrsta la care a apărut adipozitatea şi, în multe cazuri, datele obţinute au fost controlate prin fotografii. Din acest punct de vedere, se pot diferenţia două categorii : în prima categorie sînt cuprinşi copii care prezentau adipozitate caracteristică din primii ani — 27 de cazuri (42%) — iar în a doua categorie, cei la care adipozitatea a apărut mai tîrziu — 38 de cazuri (58%). La aceştia din urmă, îngrăşarea s-a produs la diferite vîrste, şi anume : între 3 şi 6 ani, în 15 cazuri, între 6 şi 9 ani, în 15 cazuri şi între 9 şi 11 ani, în 8 cazuri. În unele cazuri, adipozitatea a apărut la scurt interval după amigdalectomie, sau în perioada de convalescenţă, a unor boli infecto-contagioase: scarlatină, varicelă, erizipel, rujeolă (18 cazuri — 27%).

Factorii familiali se găsesc în 37 din cele 67 de cazuri (57%), sub forma unor boli neuro-endocrine, în special obezitate, la rudele apropiate. Acest fapt a fost observat şi la grupul de obezităţi infantile studiat mai demult de unul din noi (C. I. Parhon).

Pentru importanţa factorilor congenitali pledează faptul că mulţi dintre copii (63%) au avut o greutate mare la naştere. Notăm însă că am semnalat într-o lucrare anterioară, existenţa unui număr mic de cazuri de sindrom adipozo- genital cu greutate mică la naştere — unii din copii fiind născuţi prematur — la care am discutat posibilitatea unor fenomene ulterioare de compensaţie. Existenţa unei tulburări în dezvoltarea intrauterină ereditară sau de altă natură este arătată în cazurile în care există criptorhidie (26% din cazuri), testicule mobile (25% din cazuri), sau dezvoltarea mai redusă a organelor genitale decît la nou-născuţi.

Pentru participarea factorilor de mediu pledează faptul că în 38 din 65 de cazuri (58%), adipozitatea a apărut de la o anumită vîrstă (peste 3 ani). De asemenea, faptul că sindromul a fost observat în special la copii cu condiţii de viaţă şi alimentaţie bune sau foarte bune. Din cele 38 de cazuri în care adipozitatea a apărut de la o anumită vîrstă, ea s-a realizat în 18 cazuri (47%), în perioada de convalescenţă a unor boli infecţioase sau după intervenţii chirurgicale (în special amigdalectomie) şi în 6 cazuri (16%), după o perioadă de supraalimentaţie.

Totuşi, în multe cazuri, factorii de mediu par să fi acţionat pe un teren predispus, după cum arată antecedentele : existenţa criptorhidiei şi a hipoplaziei genitale la copii care au făcut mai tîrziu obezitate. Interesante în această privinţă sînt cazurile în care există elementele tipice ale sindromului adipozo-genital, inclusiv indicii de sexualizare deficitari, *genu valgum* şi picior plat, dar greutatea nu depăşeşte media normală, precum şi acelea în care, prin corectarea aportului alimentar, deci a unui factor exogen, adipozitatea excesivă dispare, iar celelalte elemente rămîn.

Ar fi de discutat perioada apariţiei adipozităţii în raport cu perioadele de preponderenţă a creşterii ponderale şi de preponderenţă a diferenţierii din dezvoltarea copilului. Bartels şi Stratz descriu următoarele perioade.

Prima perioadă de creştere a masei, între 1 şi 5 ani.
Prima perioadă de creştere în lungime între 5 şi 8 ani.
A doua perioadă de creştere a masei între 8 şi 11 ani.
A doua perioadă de creştere în lungime intre 11 şi 15 ani.
A treia perioadă de creştere a masei, peste 15 ani.

Raportînd cifrele noastre la aceste perioade reiese că îngrăşarea nu se produce mai ales în perioadele în care la copilul normal predomină creşterea masei corporale. S-ar putea ca aceste perioade să fie modificate la copiii adipozo-genitali.

EXAMEN ANTROPOMETRIC
(executat de Gh. Săvescu şi T. Macovei)

Bolnavilor li s-a făcut un examen antropometric, cercetîndu-se: greutatea, înălţimea, distanţa pubis-sol, perimetrul toracic, perimetrul bazinului, perimetrul abdominal, diametrul biacromial, diametrul bitrocanterian. Dimensiunile amintite au fost raportate la înălţime, calculîndu-se cît la sută din înălţime reprezintă fiecare din ele. De asemenea, pornind de la valorile procentuale ale circumferinţelor şi diametrelor, s-au calculat indicii de sexualizare: diferenţa dintre diametrul biacromial şi cel bitrocanterian şi diferenţa dintre circumferinţa bazinului şi aceea a toracelui. Rezultatele sînt redate în tabelul nr. 1.

Aceste rezultate au fost comparate cu datele medii pentru vîrstele corespunzătoare, stabilite pe baza măsurătorilor făcute la copiii normali de laboratorul de antropometrie al institutului. Pentru fiecare vîrstă şi sex, s-a stabilit o medie absolută şi limita superioară şi inferioară între care se distribuie valorile obţinute la normali. Raportînd datele antropometrice de la adipozo-genitali la media absolută şi la limitele inferioare şi superioare de la normali, ele au fost clasificate în patru categorii: deasupra limitei superioare, deasupra mediei absolute, dar în cadrul limitelor normale, sub media absolută, dar în cadrul limitelor normale, sub limita inferioară.

Rezultatele obţinute au fost consemnate în tabelul nr. 1.

Adipozitatea tinde să se distribuie în cele mai multe cazuri în special în jurul bazinului şi în regiunea mamară. Totuşi, există unele cazuri în care acumularea este mai uniformă, fiind interesate şi toracele, şi abdomenul. În alte cazuri, în special la prepubertate, acumularea în jurul bazinului şi în regiunea mamară este foarte accentuată, coexistînd deseori cu un bazin foarte larg şi cu ginecomastie.

În ceea ce priveşte înălţimea şi greutatea, într-o serie de 250 de cazuri de obezităţi infantile studiate de unul dintre noi (acad. C. I. Parhon), s-a constatat că talia depăşeşte în general cu cîţiva centimetri pe aceea a copiilor normali. Acest fenomen tinde să staţioneze spre vîrsta pubertăţii şi uneori se poate observa chiar o scădere a taliei, faţă de media normală. La fete, situaţia este asemănătoare, dar creşterea taliei nu compensează creşterea ponderală, astfel încît raportul staturo-

Tabelul nr. 1

		Băieţi	Fete
Înălţime:			
Deasupra limitei superioare	(+)	27	12
Deasupra mediei absolute	(M +)	14	0
Sub media absolută	(M —)	4	2
Sub limita inferioară	(—)	3	0
Greutate:	+	45	14
	M +	3	0
Pentru indicele pubian:	+	9	6
	M +	16	5
	M —	12	1
	—	11	2
Circumferinţa toracelui:	+	32	11
	M +	12	3
	M —	4	0
	—	0	0
Circumferinţa abdomenului:	+	27	11
	M +	17	3
	M —	4	0
	—	0	0
Circumferinţa bazinului:	+	39	13
	M +	7	1
	M —	0	0
	—	0	0
Diferenţa între circumferinţa bazinului şi a toracelui:	+	29	8
	M +	10	5
	M —	3	1
	—	6	0
Diferenţa între diametrele biacromial şi bitrocanterian	+	1	1
	M +	9	1
	M —	20	0
	—	19	12

ponderal rămîne superior la copiii obezi. La fete, raportul este mai mare decît la băieţi. În cazurile în care talia era inferioară normalului, se găseau deseori semne de hipotiroidie, hipoparatiroidie şi tulburări ale sistemului nervos, iar într-un caz, boală mitrală.

În cazurile noastre, înălţimea depăşea, de asemenea media în majoritatea cazurilor — 63% faţă de 33% care aveau o înălţime corespunzătoare şi 4% care aveau o înălţime sub medie. Aceştia din urmă prezentau semne de hipotiroidie (2), tulburări nervoase (2), ginecomastie (1).

Datele antropometrice arată că majoritatea băieţilor adipozo-genitali au sexualizarea antropometrică de tip feminin, atît în ceea ce priveşte dezvoltarea scheletului (apreciată după diferenţa diametrelor biacromial şi bitrocanterian), cît şi în ceea ce priveşte dezvoltarea bazi-

nului şi repartizarea adipozităţii în jurul toracelui şi al pelvisului (apreciată prin diferenţa circumferinţelor). Cele două criterii de sexualizare nu merg însă întotdeauna în acelaşi sens. Există cazuri cu sexualizare divergentă şi unele cazuri cu ambele criterii bune sau medii. La fete, dimpotrivă, aproape toate (12) prezintă o sexualizare antropometrică bună; un singur caz avea ambii indici de sexualizare deficitari, iar un altul prezenta o disociere a celor doi indici.

Din cazurile studiate, 97% prezentau *genu valgum* şi 80% picior plat. Aceste modificări sînt datorite laxităţii ligamentare pe care o prezintă marea majoritate a bolnavilor. Cauza acestor tulburări atît de frecvent întîlnite este greu de precizat. S-ar putea ca ele să fie în legătură cu excesul de estrogeni pe care îl au (după cum vom vedea) o mare parte dintre bolnavi.

EXAMEN CLINIC

Tegumentele bolnavilor sînt în general fine, feminoide mai ales pe trunchi, unde îşi menţin aceleaşi caractere chiar şi în cazurile cu hipertiroidie accentuată. Deseori găsim numeroase efelide. 17% din cazuri aveau obrajii roşii şi striuri cutanate violacee pe şolduri şi abdomen.

Dentiţia, urmărită la 20 de copii adipozo-genitali, a corespuns vîrstei în 14 cazuri, a fost prematură într-un caz şi întîrziată în 5 cazuri (dintre ultimii, 2 prezentau o encefalopatie).

Semne clinice de hipotiroidie au prezentat 30% din cazuri; nu a existat nici o guşă. Semnul Chvostek a fost intens pozitiv în 15% din cazuri.

Un copil prezenta poliurie şi polidipsie. Pofta de mîncare era crescută în toate cazurile.

În ceea ce priveşte dezvoltarea organelor genitale, s-a notat în 33% din cazuri copii cu testicule mobile, în 14% din cazuri criptorhidie unilaterală şi în 20% din cazuri, criptorhidie bilaterală; hipoplazia testiculelor şi a penisului nu merg întotdeauna paralel, existînd cazuri în care predomină hipoplazia testiculelor şi altele în care cea a penisului este foarte accentuată (fig. 1 şi 2).

În ceea ce priveşte dezvoltarea caracterelor sexuale la fete, redăm sumar examenul lor:

T. S., 7 ani şi jumătate, prezintă ţesut adipos acumulat în regiunea mamară, areola slab pigmentată, mică, mamelon şters, vulva parţial coborîtă, schiţă de pilozitate axilară şi pubiană, clitoris uşor hipertrofiat, uter mic cît o alună.

M. R., 7 ani şi jumătate, prezintă o uşoară acumulare de ţesut adipos în regiunea mamară, areola mică, vulvă necoborîtă, pilozitate axilară şi pubiană absentă.

L. T., 7 ani şi jumătate, prezintă ţesut adipos în regiunea mamară, areola mică, pigmentată, vulva necoborîtă, pilozitate pubiană şi axilară absentă.

P. E., 7 ani, prezintă ţesut adipos mamar, areola mică, slab pigmentată, vulva parţial coborîtă, pilozitate pubiană şi axilară absentă.

S. R., 9 ani, prezintă adipozitate și o masă mică de țesut glandular în regiunea mamară, areola mare, slab pigmentată, cu cîțiva tuberculi Montgomery, mamelon mic, vulva coborîtă ușor pigmentată, pilozitate pubiană și axilară absentă; acidofilia în frotiul vaginal, 15%, intermediare bazofile, 39% și profunde bazofile, 8%.

T. D., 9 ani, prezintă glande mamare de dimensiunile unei nuci verzi, cu țesut adipos și glandular prezent, cu areola mijlociu pigmentată; vulva în parte coborîtă, pilozitatea pubiană și axilar absentă, uter mic, corespunzător vîrstei; frotiu cito-hormonal vaginal: acidofilie, 11%, celule profunde acidofile, 10%, profunde bazofile, 26%.

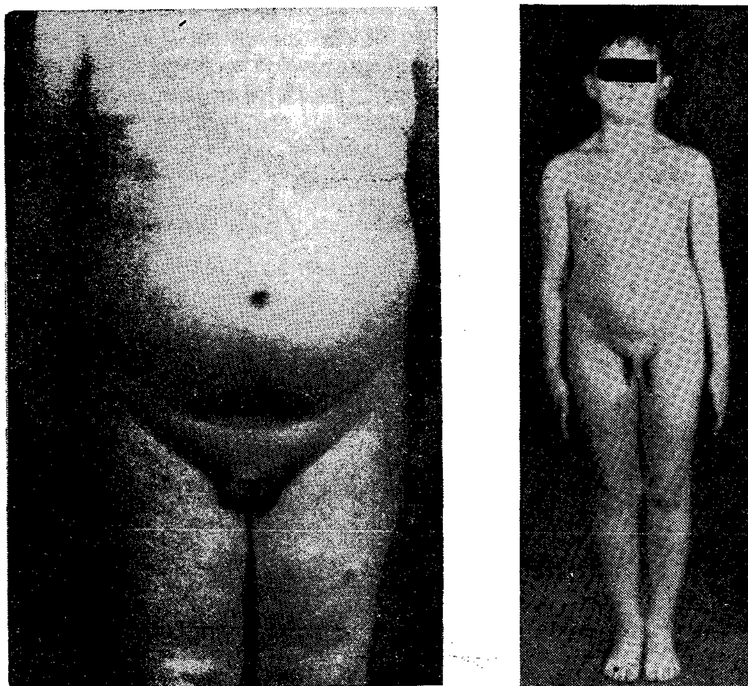


Fig. 1 și 2. — Disociația dintre dezvoltarea penisului și a testiculilor.

C. F., 9 ani, prezintă țesut adipos și colagen mamar, areola slab pigmentată, mamelon ușor proeminent, pilozitate pubiană și axilară absentă, organele genitale externe de aspect infantil, uter mic cît o alună; acidofilia în frotiul vaginal, 1%, bazofile intermediare, 29%, profunde, 12%.

L. C., 9 ani și jumătate, prezintă schiță de țesut glandular mamar, areola ușor pigmentată, cu tuberculi Montgomery, mamelon ușor proeminent, pilozitatea pubiană apărută, vulva pe cale de coborîre, nemenstruată.

C. A., 10 ani, prezintă țesut adipos redus în regiunea mamară, pilozitatea axilară și pubiană absentă, vulva pe cale de coborîre.

N. L., 10 ani, prezintă țesut glandular mamar, o areolă mijlociu pigmentată, mamelon mic, vulva parțial coborîtă, discretă pilozitate pubiană, uter mic cît o alună; acidofilie, 3%, intermediare bazofile, 16%, profunde bazofile, 36%.

L. R., 10 ani, prezintă glandele mamare mici, fără prezenţă de ţesut glandular, areola palidă, mamelon înfundat, vulva coborîtă, pilozitatea axilară şi pubiană absentă.

A. Z., 11 ani, a avut prima menstruaţie la 10 ani şi jumătate; prezintă o glandă mamară mică, cu ţesut glandular bine reprezentat, areola palidă.

M. B., 11 ani, prezintă ţesut glandular mamar, pilozitatea pubiană şi axilară absentă: acidofile, 2%.

P. G., 10 ani, nu prezintă ţesut glandular mamar; pilozitatea pubiană şi axilară absentă; vulva pe cale de coborîre.

În concluzie, dintre cazurile studiate, din 4 bolnave în vîrstă între 7 şi 8 ani, două aveau semne discrete de pubertate (schiţă de pilozitate pubiană, vulva parţial coborîtă); aproape toate bolnavele de 9—10 ani aveau semne de pubertate timpurie; ţesut glandular mamar, coborîre parţială a vulvei, iar la o bolnavă de 11 ani, menstruaţia a apărut la 10 ani şi jumătate. Dezvoltarea timpurie a caracterelor sexuale este în concordanţă cu indicii de sexualizare foarte buni ai acestor fetiţe, cu excepţia uneia, de 9 ani, la care exista hipoplazie genitală şi indicii de sexualizare erau slabi (*C. F.*).

Au fost întîlnite tulburări neurologice în 3 cazuri la băieţi şi în 4 cazuri la fete, şi anume: unul din băieţi avea o hemipareză dreaptă, al doilea o microcefalie, al treilea encefalopatie; două fete prezentau sechele de encefalită, iar alte două, hidrocefalie.

Examenul visceral nu a arătat nimic important; pulsul şi presiunea arterială au fost în limite normale.

EXAMEN RADIOLOGIC
(executat de I. Ispas)

A fost cercetată în 56 de cazuri, vîrsta osoasă, apreciată după gradul de dezvoltare a nucleilor de osificare ai carpului. S-au găsit următoarele:

În 64,3% din cazuri, aspect corespunzător cu vîrsta cronologică;

În 30,3% din cazuri sub vîrsta cronologică;

În 5,4% din cazuri, deasupra vîrstei cronologice.

Şaua turcească a fost examinată în 61 de cazuri. Era de dimensiuni normale în 40 de cazuri, mai mică în 15 cazuri şi mai mare în 6 cazuri. Radiografiile au arătat diferite modificări ale şeii turceşti: lama patrulateră îngroşată (23 de cazuri), osteofite retroselare (3 cazuri), punte supraselară (4 cazuri), opacitate calcară intraselară (1 caz), intrîndul şeii micşorat (3 cazuri) sau în formă de omega (3 cazuri) etc.

Gradul de dezvoltare a sinusului sfenoidal nu a fost întodeauna paralel cu maturarea osoasă a carpului: în 38 de cazuri (64,4% din cazuri) a fost corespunzător vîrstei, în 11 cazuri a avut o dezvoltare mai mare, iar în 10 cazuri, o dezvoltare mai mică decît cea corespunzătoare vîrstei.

Examenul șeii turcești a arătat prezența de modificări, în special a îngroșării lamei patrulatere. Totuși, atîta vreme cît nu există un număr destul de mare de radiografii de control la copiii considerați normali, concluziile sînt încă premature.

EXAMEN HORMONAL
(executat de R. Vlădescu)

Au fost făcute dozări hormonale în 23 de cazuri, și anume: eliminarea de estrogeni în urină în 24 de ore (la unii bolnavi dozată chimic — fenolsteroizii, după metoda lui M. F. Jyle, O. Crepy și Judas — la alții biologic), eliminarea de 17-cetosteroizi (după metoda Zimmermann. modificată după Callow) și eliminarea de prolan (dozare biologică).

S-au obținut următoarele rezultate.

a) Eliminarea de estrogeni în 24 de ore:

		băieți	*fete*
fenolsteroizi	sub 50 gamma	—	1
	50—100 „	5	—
	100—150 „	—	4
	peste 150 „	2	—
foliculină dozată biologic	sub 10 U șob.	5	—
	peste 10 U șob.	4	2

b) Eliminările 17-cetosteroizilor la bolnavi grupați după vîrstă:

	băieți	*fete*
între 6—8 ani	0,7; 3,16; 2,68; 2,78;	3,82;
8—10 „	3,04; 3,63; 1,24; 2,65;	1,6; 1,07; 3,1; 5,89
	2,8; 5,1; 6,85;	2,7; 1,82;
10—12 „	3,5; 4,13; 4,75;	
12—14 „	4; 1,46	

După Zeisel și Pressler (24), cifrele normale de eliminare a 17-cetosteroizilor în 24 de ore la copii, sînt următoarele:

5—8 ani	9—10	11—12	13—14
1,9	3,2	3,7	7,5

c) Eliminările de prolan:

	băieți	*fete*
sub 5 U șob.	11	2
5 U șob.	4	3

Datele obţinute au fost comparate cu cele găsite în literatură relativ la eliminările de hormoni la copii şi cu o serie de dozări făcute la copii martori de vîrste apropiate (6 determinări).

Din 16 dozări de estrogeni, la băieţi, s-au găsit eliminări mărite în 11 cazuri. La fete, din 7 cazuri eliminările erau crescute.

Eliminările de 17-cetosteroizi, normale pînă la pubertate, sînt scăzute la copiii care depăşesc vîrsta de 12—13 ani.

EXAMEN NEUROPSIHIC

Examenul neuropsihic s-a făcut pe un grup de 40 de copii adipozo-genitali (30 de băieţi şi 10 fete între vîrstele de 4—13 ani).

S-au examinat următoarele aspecte:
mediul social;
aspectul intelectual (gîndire, memorie, atenţie, imaginaţie, şcolaritate, mobilitatea proceselor ideative, grafism) ;
aspect afectiv;
aspect volitiv;
psihomotilitatea;
comportament (stereotip dinamic) ;
trăsături neuropsihice;
tip de sistem nervos;
interacţiunea dintre primul şi cel de-al doilea sistem de semnalizare.

1. *Metode*

Ca mijloace de investigare, ne-am folosit de:
anamneză tipologică;
reflexe condiţionate motorii;
procedeul lui A. G. Ivanov-Smolenski pentru cercetarea interacţiunii dintre primul şi cel de-al doilea sistem de semnalizare;
joc;
desene şi compoziţii;
observare.

2. *Rezultate obţinute*

Aspectul intelectual

Adipozo-genitalii au un intelect bine dezvoltat, cu următoarele particularităţi: gîndire bună, sesizare rapidă, cu mobilitatea proceselor ideative (75% din cazuri), limbaj corect, nuanţat, bogat, imaginaţie reproducătoare (77,5%), memorie bună (82,5%), curiozitate vie (50%). Dificultăţile care pot fi semnalate sînt în legătură cu labilitatea atenţiei (60%) şi fuga de efort (77,5%).

Din desenele şi compoziţiile lor, rezultă că sînt îndemînateci, meticuloşi, dau foarte multe amănunte, fiind însă lipsiţi de spontaneitate. În desene, trebuie subliniat că predomină lipsa de mişcare.

Şcolaritatea lor este bună, cu excepţia a 6 cazuri, în care este foarte bună şi a 4 cazuri, în care este foarte rea.

Aspectul afectiv

Pe plan afectiv, ei sînt emotivi, timizi, impresionabili şi sentimentali.

Aspectul volitiv

Numai 42,5% din cazuri sînt voluntari, au iniţiativă şi dorinţă de afirmare; în rest, se caracterizează prin dependenţă, lipsă de iniţiativă, fugă de efort, combativitate redusă, unii copii manifestînd chiar o docilitate pasivă.

Psihomotilitatea

Ei manifestă o economie de mişcare, caracterizată prin preferinţă pentru jocuri statice, încetineală în mişcări şi gesturi, oboseală fizică rapidă. Numai în 4 cazuri, la copii între 4 şi 5 ani, putem semnala instabilitate motorie, în schimb, aproape întregul grup prezintă o tendinţă către instabilitate, psihică, caracterizată prin nevoia permanentă de impresii noi, fără o fixare prea îndelungată asupra lor. Unii dintre copii, cînd sînt obligaţi să se fixeze mai mult timp asupra impresiilor date, manifestă o uşoară nervozitate în mişcări.

Pe scurt, putem spune că la copiii adipozo-genitali există un dezacord între ritmul motor şi cel psihic.

Comportarea (steoreotipul dinamic)

Adipozo-genitalii, spre deosebire de alte grupuri de copii endocrinopaţi sau normali, prezintă o comportare infantilo-feminoidă, caracterizată prin: emotivitate crescută, timiditate, sentimentalitate; copiii sînt impresionabili, hipersensibili, dependenţi de mediu; prezintă o docilitate pasivă, combativitate scăzută, meticulozitate. Pe lîngă aceste caracteristici trebuie semnalate adaptabilitatea uşoară, sociabilitatea, lipsa de spontaneitate.

În 4 cazuri, am găsit o comportare matură, copiii creîndu-şi cu uşurinţă stereotipuri dinamice noi şi adecvate.

Trăsături neuropsihice

Cu excepţia unui uşor sentiment de inferioritate fizică (grăsimea), apărut în 35% din cazuri, copiii nu prezintă în general tulburări psihice. Cît priveşte instinctul sexual, sînt de semnalat tulburări în 5 cazuri (masturbare înainte de orice tratament endocrin la 4 băieţi şi la o fetiţă) şi precocitate (cochetărie, interes pentru sexul opus la 4 fe-

tițe). De asemenea, sînt de semnalat tulburări de somn: somn agitat în 27,5% din cazuri, copii care vorbesc prin somn în 15% din cazuri și automatisme în 5% din cazuri.

Tip de sistem nervos

Din cercetări rezultă că la grupul de adipozo-genitali studiați, tipul de sistem nervos se distribuie după puterea excitației în trei loturi distincte: tipul puternic, 45%, tipul intermediar, 32%, tipul slab, 23% (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Tip puternic			Variantă intermediară			Tip slab
Echilibrat		Dezechilibrat	Echilibrată		Dezechilibrată	
mobil	inert		mobilă	inertă		
40%	2,5%	2,5%	23%	9%	—	23%
45%			32%			23%

Echilibrul îl găsim în 74,5% din cazuri, iar mobilitatea în 63%.

Pentru determinarea tipului de sistem nervos, ne-am folosit de anamneză tipologică făcută în mod amănunțit și repetată la intervale de timp.

Anamneza a fost completată prin discuții cu părinții și cu alte persoane care s-au ocupat de copil, prin discuții cu copii din același salon cu bolnavul, precum și prin observarea diferitelor manifestări și acțiuni ale copilului în timpul internării.

In acest mod, am putut determina tipul de sistem nervos, ținînd seamă de comportamentul copilului, atît în timpul spitalizării, cît și înainte de internare. De asemenea, ne-am folosit pentru verificarea particularităților tipologice de cercetarea reflexelor condiționate.

Reflexe condiționate și interacțiunea dintre primul și al doilea sistem de semnalizare (procedeul Ivanov-Smolenski).

La grupul de adipozo-genitali s-a elaborat o reacție condiționată motorie la un excitant complex. Excitantul complex era alcătuit dintr-o lumină roșie și un sunet slab. Reacția motorie de răspuns consta în strîngerea cu mîna a unei mici pere de cauciuc.

După fixarea reflexului la excitantul complex, copilul era pus să diferențieze componența slabă de cea puternică. La terminarea experienței i se puneau copilului următoarele întrebări: „Ce ai văzut?", „Ce ai auzit?", „Ce ai făcut?", „De ce ai apăsat?" și „Dacă ai apăsat vreodată cînd n-a apărut lumina?".

Pentru elaborarea reacției condiționate motorii la excitantul complex, s-au făcut între 40 și 80 de aplicări pentru fiecare copil.

Pauzele între aplicări au variat între 1 și 30 de secunde.

S-a constatat că:

a) Grupul de copii adipozo-genitali au reacționat cu o perioadă de latență care a variat între 0,3 și 4 secunde.

b) Reacția motorie a variat cu intensitate între 3—80 mm, măsurați pe grafic.

c) Fixarea reacției condiționate se face de la prima aplicare, ea devenind stabilă de la început, cu excepția a două cazuri, la care fixarea s-a făcut la a doua aplicare.

d) Elaborarea diferențierii s-a făcut între prima și a șasea aplicare a excitantului slab, aplicat separat.

e) In 5 din 17 cazuri, am observat o inhibiție consecutivă a reacției la excitantul puternic, în urma aplicării repetate a excitantului slab.

f) Am observat în majoritatea cazurilor că reacția la excitantul puternic (lumină) este mai mică decît reacția la excitantul complex. Către sfîrșitul experienței, ambele reacții se egalizează.

Redăm în altă parte a lucrării rezultatele căpătate prin metoda Inavov-Smolenski pentru interacțiunea dintre primul și al doilea sistem de semnalizare.



Luînd în discuție datele de mai sus, prin care am încercat să schițăm în linii foarte largi o psihologie a copiilor adipozo-genitali, credem că un rol important, trebuie să-l acordăm factorilor de mediu.

Importanța factorilor de mediu, atît sub aspect pozitiv, cît și negativ, apare în mod vădit în evoluția neuro-somatică a grupului adipozo-genitalilor.

Astfel, spre exemplu, din datele clinice și anamnestice rezultă că factorii de mediu au contribuit în parte la instalarea sindromului adipozo-genital prin condiționarea la mîncare, condiționare făcută indirect, prin povești și teatru în timpul mesei, iar direct, prin „îndopare" și „ajutor la mîncare" pînă la 5—6 ani.

De asemenea, factorii de mediu au influențat activitatea nervoasă superioară a acestui grup. O serie de manifestări a acestor copii își găsesc explicația în acești factori, care i-au solicitat în raport cu excitațiile mediului extern ambiant la răspunsuri pozitive sau negative, permițînd instalarea de stereotipuri noi, sau modificarea celor vechi.

Asupra acestui grup de copii, factorii pozitivi de mediu, care considerăm că i-au influențat în desfășurarea lor, sînt: starea materială bună sau foarte bună, condiții familiare bune, familie organizată, climat afectiv sănătos, părinți care își stimulează și îndrumează copiii.

Ca un rezultat al acestor condiționări este integrarea bună în familie, școală și societate a acestor copii, care nu au complexe de inferioritate fizică (grăsimea), decît în puține cazuri, complexele fiind atunci determinate de colegi și copii și nu prezintă tulburări neuropsihice, avînd în general o evoluție psihică bună.

Factorii negativi care au condiționat reacții neadecvate față de solicitările mediului, sau care au dus la o inhibiție a reacției, sînt: alintarea, prevenirea efortului, cultivarea atitudinii infantile și în unele

cazuri, condiţii defavorabile de mediu (părinţi psihopaţi, unul din părinţi vitreg, părinţi care manifestă dezinteres pentru copii).

Rezultatele acestor condiţionări se vădesc în viaţa lor afectivă, volitivă şi în comportare.

3. *Starea psihică prezentă*

Adipozo-genitalii sînt bine dotaţi. Datorită unei strînse intricări între sesizarea rapidă şi mobilitatea proceselor ideative, fuga de efort şi o atenţie labilă, intelectul lor prezintă un aspect diferit faţă de manifestările intelectuale ale altor grupe de copii endocrinopaţi. Astfel, ei se caracterizează printr-o înţelegere rapidă şi superficială, însoţită de o mare mobilitate a proceselor ideative, din care cauză aceşti copii au în permanenţă nevoie de numeroase şi variate impresii noi, asupra cărora labilitatea atenţiei îi împiedică să se fixeze prea mult timp, dînd astfel gîndirii lor, care în fond este plată, aparenţa de vioiciune. Răspunsurile date sînt de suprafaţă, fără conexiuni de adîncime, căci ei evită efortul voluntar susţinut. De asemenea, ei au o curiozitate vie fără a fi scormonitoare.

Gîndirea lor, deşi este bună, are un caracter infantil, spre deosebire de alte grupe de copii sănătoşi sau endocrinopaţi, a căror gîndire prezintă mai multă maturitate.



Cercetînd viaţa lor afectivă, am constatat că aceşti copii sînt emotivi, timizi, impresionabili. Spre deosebire de alte grupe de copii, la adipozo-genitali trăsăturile de mai sus iau un aspect „specific" lor.

Pentru a explica acest „specific", să ne fie îngăduit să comparăm afectivitatea acestora cu un corp rotund şi moale, în care emotivitatea, timiditatea şi impresionabilitatea intră în proporţii aproape egale. Acest corp devine foarte *maleabil şi elastic* sub influenţa factorilor de mediu şi a marii plasticităţi a activităţii nervoase superioare, din care cauză copiii adipozo-genitali par blînzi, duioşi, sensibili, lipicioşi, docili, sociabili, uşor adaptabili.

Datorită îmbinării acestor trăsături, rezultă *un echilibru.*

Ca o ilustrare a acestei afirmaţii ar fi faptul că ei nu prezintă tulburări neuropsihice.

Pe scurt, afectivitatea lor, astfel conturată, îi caracterizează în toate manifestările lor.



O altă caracteristică a grupului de copii adipozo-genitali este voinţa nesusţinută, uneori chiar slabă, manifestată prin : fuga de efort, dependenţa accentuată faţă de mediu, combativitatea redusă. Datorită acestor factori, în activitatea lor, ei apar ca lipsiţi de iniţiativă, de spirit de afirmare şi cu o notă crescută de docilitate. De asemenea, marea lor dependenţă accentuează caracterul infantil al manifestărilor lor.

Credem că voința deficitară a adipozo-genitalilor este datorită factorilor endocrini pe de o parte și factorilor de mediu pe de altă parte.

★

Pentru *psihomotilitatea* acestui grup, caracteristic este dezacordul dintre ritmul motor și ritmul psihic. Pe cînd, pe plan motor, se pare că ei își menajează eforturile și mișcările, dimpotrivă, pe plan psihic, se constată o tendință la instabilitate, care se manifestă printr-o nevoie permanentă de impresii noi și este condiționată de marea mobilitate a proceselor ideative, de atenția labilă și de fuga de efort. Credem că la ei se produce un decalaj între profunzimea gîndirii și nevoia de desfășurare continuă și rapidă de impresii și conținuturi noi.

★

Comportarea infantilo-feminoidă a grupului adipozo-genital este condiționată de doi factori: *a)* factorii de mediu; *b)* factorii neuro-endocrini.

a) Factorii de mediu influențează, după cum am mai spus, în mod pozitiv sau negativ. In puținele cazuri în care am găsit o comportare matură (4 cazuri), mediul a fost acela care a permis acestor copii să dobîndească deprinderi noi. Deoarece adipozo-genitalii sînt adeseori copii unici, mediul îi împiedică să-și modifice stereotipurile vechi, sau să-și dobîndească altele noi, deși virtual ei au această posibilitate, aparținînd în bună parte tipului de sistem puternic echilibrat mobil.

b) Componența neuro-endocrină condiționează de asemenea comportarea infantilo-feminoidă. In acest sens, raportînd comportarea adipozo-genitalilor la comportamentul altor loturi de endocrinopați, am observat că adipozo-genitalii se apropie mai mult de ginecomaștii prepuberi. Faptul că notele feminoide, „în schiță“ ale ginecomaștilor prepuberi se accentuează către maturitate, ar pleda pentru rolul factorilor endocrini, în determinarea comportării, atît la cele două categorii de ginecomaști, cît și la lotul de adipozo-genitali studiați.

Notele infantile ale grupului adipozo-genital se găsesc disparat și la alte grupuri de copii. Ceea ce trebuie însă subliniat, este faptul că trăsăturile infantile se grupează la ei într-un mod caracteristic și se contopesc cu cele feminoide, determinate neuro-endocrin, cum ar fi spre exemplu: combativitatea scăzută, jocurile liniștite, impresionabilitatea crescută, dependența excesivă, dînd astfel o coloratură aparte întregii lor conduite.

4. *Tipul de sistem nervos*

Pentru fixarea tipului de sistem nervos la adipozo-genitali, am întîmpinat o serie de dificultăți, referitoare la proprietățile nervoase fundamentale, dificultăți care sînt probabil inerente fixării tipului de sistem nervos la copii în general, în comparație cu adulții. Dificultățile semnalate în legătură cu proprietățile proceselor de excitație și inhibi-

ție, credem că ar fi datorite rolului pe care îl dețin factorii subcorticali în raport cu cei corticali. La copil, spre deosebire de adult, sistemul nervos central, neprezentînd încă o stabilitate generală — scoarța nefiind suficient de divizată în numeroase localizări condiționate predomină zona subcorticală, care la copil se manifestă prin neastîmpăr, violență, agresivitate.

Treptat, scoarța capătă o stabilitate mai mare, un tonus mai ridicat, menținînd sub control zona subcorticală.

Un alt factor care influențează procesele nervoase ale copilului, avînd un rol inhibitor, este constituit din condițiile de mediu (factorii educativi) și din al doilea sistem de semnalizare.

Bazîndu-ne pe datele de mai sus, am constatat că energia, imobilitatea și echilibrul proceselor nervoase ale copilului trebuie considerate la alt nivel decît ale adultului, datorită controlului încă labil al zonei corticale asupra celei subcorticale.

Am fixat tipul de sistem nervos la grupul de copii adipozo-genitali sub rezerva afirmațiilor de mai sus.

La acest lot de copii am constatat că predomină tipul puternic echilibrat mobil (40%) și varianta intermediară echilibrată mobilă (23%).

Verificînd tipul de sistem nervos prin reacții condiționate motorii, am găsit că adipozo-genitalii aparțin în general tipului puternic, ei fixînd rapid reflexele la prima sau la a doua asociere.

In ceea ce privește copiii aparținînd tipului slab, am găsit o *inhibiție consecutivă*.

Din confruntarea puterii reflexelor condiționate și a frînării lor, rezultă starea de echilibru a proceselor nervoase, cu corectivul că, deși ei fac ușor diferențierea, totuși ea nu este stabilă de la început, ceea ce concordă cu labilitatea proceselor de excitație și inhibiție la copiii adipozo-genitali.

★

Interacțiunea primului și a celui de-al doilea sistem de semnalizare a fost studiată prin procedeul A. G. Ivanov-Smolenski descris mai sus.

S-au urmărit: *a)* prezența sau lipsa transmiterii dinamice pe calea iradierii elective a excitantului condiționat în cel de-al doilea sistem de semnalizare; *b)* reacția de răspuns la excitant; *c)* legătura dintre excitant și reacție.

REZULTATELE OBȚINUTE

Copiii adipozo-genitali cuprinși între vîrstele de 8 și 13 ani dau răspunsuri precise, rapide, adecvate.

Transmiterea excitantului puternic sau slab și a reacției motorii din primul și din cel de-al doilea sistem de semnalizare se face în mod evident, aprecierile verbale fiind corecte.

Transmiterea legăturii dintre excitant și reacție a avut două aspecte: transmiterea corectă și dereglată.

Transmitere corectă

1. Unii copii (5 din 17) dau răspunsuri corecte, făcînd legături corecte între excitant şi reacţie: „am apăsat fiindcă am văzut lumina".

2. 7 din 17 fac legătura bună între excitantul propriu-zis şi reacţia motorie, însă în explicare folosesc şi întărirea verbală spunînd: „am apăsat cînd a apărut lumina, pentru că aşa mi-aţi spus dvs.".

Transmitere dereglată

1. La alţi copii (3 din 17), găsim o legătură greşită (excitant-reacţie), copiii făcînd legătura între stingerea luminii şi reacţia motorie „am apăsat ca să se stingă lumina".

2. Alt grup de copii (2 din 17) nu pot da nici un răspuns cînd sînt întrebaţi. Ei ridică din umeri sau răspund: „nu ştiu".

Aceasta denotă că, la aceşti copii, relaţia între excitant şi reacţia motorie nu se transmite în cel de-al doilea sistem de semnalizare, ei neputînd verbaliza.

Referitor la excitantul slab, 2 din 17 nu au reacţionat la acest excitant, şi au spus: „aţi vrut să mă prindeţi". Aceşti copii care reacţionează numai la excitantul puternic şi explică astfel, denotă că la ei ambii excitanţi s-au reflectat în cel de-al doilea sistem de semnalizare.

În ce priveşte ceilalţi 15 copii, care au răspuns la excitantul slab, apăsînd la primele aplicări izolate, ei au răspuns: „am greşit", m-am luat după sunet, am crezut că lumina se va aprinde pentru că totdeauna cînd se aprinde lumina, apare şi sunetul".

Legătura cu componenta vizuală îşi găseşte astfel explicarea în cel de-al doilea sistem de semnalizare, în timp ce legătura condiţionată dintre componenta slabă (sunet) şi reacţia motorie nu se reflectă în cel de-al doilea sistem împiedicată fiind de un proces de inducţie negativă.

În concluzie:

1. Majoritatea copiilor din grupul adipozo-genital dau răspunsuri adecvate în ce priveşte reflectarea în cel de-al doilea sistem de semnalizare a excitantului condiţionat şi a reacţiei motorii.

2. În transmiterea legăturii dintre excitant şi reacţie, găsim următoarele forme de dereglare: legătura greşită dintre excitant şi reacţie şi lipsa oricărei legături.

3. Majoritatea copiilor motivează răspunsul greşit faţă de excitantul slab datorită excitantului puternic.

Pentru toate cazurile de reflectare denaturată a legăturii condiţionate din primul în cel de-al doilea sistem de semnalizare, Ivanov-Smolenski găseşte explicarea în fenomenul de inducţie negativă de la componenta puternică la componenta slabă.

Pe scurt, din cercetările noastre rezultă că, la grupul de adipozo-genitali, reflectarea primului sistem de semnalizare în cel de-al doilea se face bine în 71% din cazuri, numai 29% din cazuri făcînd legături

greşite. Dacă comparăm rezultatele noastre cu cele obţinute de cercetătoarea sovietică T. V. Strokina (21) asupra copiilor normali şi nevrotici, constatăm că grupul de copii adipozo-genitali se plasează ca răspuns (29%) între cele două grupuri de copii găsite de Strokina, şi anume: normali, la care a constatat 11% răspunsuri greşite şi nevrotici, la care a găsit 53% răspunsuri greşite.

★

Date în legătură cu psihologia adipozo-genitalilor am găsit în publicaţiile mai multor cercetători, ca: N. Pende, F. Cerese, D. Origlia, H. Marx etc.

N. Pende (18), în cercetările sale, făcute pe un lot foarte mare de hipogenitali, semnalează o încetineală neîntîlnită de noi decît pe plan motor şi un caracter depresiv pe care îl credem caracteristic numai hipogenitalilor adulţi.

Franco Cerese şi Dino Origlia (1), studiind un lot extins de hipogenitali, în care a înglobat copii adipozo-genitali şi adulţi, găsesc de asemenea o serie de caractere: intelect mediocru, tendinţe schizoide şi paranoide, complexe de teamă şi nelinişte, sentiment de inferioritate pe plan sexual, indiferenţă faţă de mediu. Aceste caractere credem că aparţin în special adulţilor hipogenitali şi nicidecum, copiilor adipozo-genitali.

H. Marx (7), în cercetările sale, înglobînd şi forme clinice tumorale, semnalează în distrofia adipozo-genitală următoarele: dificultăţi şcolare, indiferenţă, calm. O serie de cercetători citaţi de Marx, ca Fraenkel-Hochwart, au arătat că bolnavii sînt afectuoşi, liniştiţi, resemnaţi, chiar cînd au dureri de cap, stări depresive (Westphal), stări schizofrenice şi epileptice (Büchler) sau psihoze de tip Korsakov, ca cele semnalate de Kankeleit.

Formele de mai sus nu au fost întîlnite la grupul de adipozo-genitali pe care l-am urmărit, ci dimpotrivă, trebuie să subliniem faptul că aceştia nu au prezentat tulburări psihoneurotice.

Marañon insistă asupra caracterului bun al acestor bolnavi.

Langeron (5) semnalează la copiii adipozo-genitali de tip Babinski-Froelich, o încetinire psihică pe care de fapt am întîlnit-o numai în formele cushingoide, la copii cu obezităţi diencefalice.

Le Marquand şi Tozer (6) menţionează, printre alte caractere, forme de instabilitate mintală şi forme de epilepsie. Rezultatele lor sînt bazate pe observaţie şi sînt în parte contradictorii.

La noi în ţară, cercetări în acest domeniu au fost făcute încă demult de către C. I. Parhon, care, pe un lot mare de copii adipozo-genitali, a observat că majoritatea sînt primii în clasa lor, fapt ce s-ar datora gradului mare de conştiinciozitate şi care le-ar da o notă de feminism psihic (10)

Faptul că rezultatele noastre nu concordă cu cele ale cercetătorilor străini mai sus-menţionaţi, credem că şi-ar găsi explicaţia în lipsa de omogeneitate a loturilor studiate de ei.

Din lotul nostru s-au eliminat formele cushingoide, tumorile cerebrale, formele de encefalită şi obezitate de alt gen, păstrîndu-se numai un lot restrîns de copii, apropiaţi ca vîrstă şi prezentînd toţi un sindrom adipozo-genital.



Din datele prezentate rezultă că grupul de copii adipozo-genitali prezintă o serie de caracteristici specifice pe plan de gîndire, afectivitate, voinţă, psihomotilitate, comportare, tip de sistem nervos şi interacţiune între primul şi al doilea sistem de semnalizare.

Datele experimentale (reflexe şi interacţiunea dintre primul şi al doilea sistem de semnalizare) explică în bună parte aspectele psihice observate la grupul studiat de noi, ca spre exemplu: atenţia labilă, caracteristica gîndirii şi psihomotilităţii acestor copii.

Psihologia caracteristică a adipozo-genitalilor este determinată atît de factorii endocrini, cît şi de factorii de mediu.

CONCLUZII

Grupul de copii adipozo-genitali prezintă o serie de caracteristici specifice pe plan de gîndire, afectivitate, voinţă, psihomotilitate, comportare, tip de sistem nervos şi interacţiune între primul şi al doilea sistem de semnalizare.

Intelectul lor se caracterizează prin motilitatea proceselor ideative, atenţie labilă, superficialitate şi caracter infantil în gîndire.

Pe plan afectiv, aceşti copii sînt echilibraţi, deşi emotivi, timizi, impresionabili.

Voinţa lor este deficitară, manifestînd o fugă de efort, dependenţă accentuată faţă de mediu şi combativitate redusă.

Caracteristica psihomotilităţii este dezacordul între ritmul motor lent şi tendinţa la instabilitate psihică.

Comportarea acestui grup este infantilo-feminoidă.

Ca tip de sistem nervos aceşti copii aparţin tipului puternic echilibrat mobil sau variantei inermediare echilibrate mobile, fixînd uşor reflexe noi. În tipul slab, se înscriu 23% din cazuri.

Interacţiunea dintre primul şi al doilea sistem de semnalizare este bună, cu excepţia cîtorva cazuri, la care se produce o dereglare a transmiterii legăturii între excitant şi reacţie.

Datele experimentale (reflexe şi interacţiunea între primul şi al doilea sistem de semnalizare) explică în bună parte aspectele psihice observate la grupul studiat de noi, ca spre exemplu: atenţia labilă, caracteristica gîndirii şi psihomotilităţii acestor copii.

Factorii neuro-endocrini şi de mediu condiţionează particularităţile grupului de copii adipozo-genitali.

ASPECTE ELECTROENCEFALOGRAFICE
(executat de R. Broşteanu)

Problema care a constituit punctul de plecare al acestui studiu a fost dacă, în sindromul adipozo-genital, modificările activităţii bioelectrice a creierului nu ne pot da informaţii asupra etiologiei acestui sindrom.

Numărul cazurilor examinate este redus (10 cazuri), rezultatele pe care le prezentăm sînt mai mult o luare de contact cu problema decît un studiu propriu-zis.

Înregistrările au fost făcute pe un electroencefalograf cu 4 canale, fără analizor de frecvenţă, utilizîndu-se o schemă standard de culegere, cu un electrod de referinţă la ureche. Nu am utilizat pentru culegere electrozi bazali.

Rezultatele obţinute sînt — schematic — următoarele: în 2 cazuri, trasee normale, într-un caz, traseu sensibil la hiperpnee, în 4 cazuri, trasee uşor anormale şi în 3 cazuri, trasee vădit anormale.

Anomaliile constau în apariţia pe trasee a unor ritmuri rapide — supravoltate — cu o frecvenţă de 20—25 Hz, în special pe derivaţiile bipolare: bitemporale, biparietale şi bifrontale, pe un ritm de fond lent, format din unde lente, cu o frecvenţă de 2,5—5 Hz de mare amplitudine (pînă la 200). Aceste aspecte nu sînt influenţate de excitanţi senzoriali.

Dăm mai jos protocolul fiecărui traseu:

V. I., 5 ani şi jumătate: ritm de bază alfa (10 Hz), întrerupt de unde lente izolate, de mică amplitudine. Ritmul alfa are o amplitudine mai mare pe emisferul stîng. Reacţia de oprire apare pe emisferul stîng, după o latenţă de 400 m/s şi timpul de perseverare este scurt, ţinînd aproximativ 300 m/s. Din punctul de vedere al anamnezei, nu se pot pune în evidenţă factori infecţioşi.

2. *L. T.*, 8 ani şi jumătate: ritm de bază în bandă alfa (8 Hz), întrerupt de unde lente, izolate. Hiperpneea duce la apariţia pe traseu a unui ritm rapid, subvoltat, cu o frecvenţă de 23 Hz.

3. *R. D.*, 6 ani şi jumătate ritm de bază în bandă teta (5 Hz), pe care se suprapune un ritm rapid subvoltat.

4. *C. L.*, 9 ani şi 4 luni: disritmie lentă difuză (2,5 — 5 Hz), de mare amplitudine (80—200 µV) pe care apar — în salve — unde sinusoidale ample, cu o frecvenţă de 7 Hz. In culegerile bitemporală, biparietală şi bifrontală apar descărcări de ritmuri rapide supravoltate, cu o frecvenţă de 20—24 Hz.

5. *C. V. D.*, 11 ani: în culegerile bitemporale, biparietale şi bifrontale apar salve de ritmuri rapide de 20—25 Hz, supravoltate pe un ritm de fond de 7—7,5 Hz, amplu, reprezentat de unde sinusoidale. Din loc în loc, izbucniri de unde lente, cu o frecvenţă de 2,5—3 Hz urmate de un ritm mai rapid, subvoltat.

6. *Z. N.*, 10 ani: disritmie lentă, difuză, formată din unde lente, cu o amplitudine de 80—160 µV, cu o frecvenţă de 2,5—4 Hz, predominantă pe emisferul stîng. Pe emisferul drept, ritm de bază în bandă teta (5 Hz).

7. *F. E.*, 8 ani şi 4 luni: în regiunile frontale şi parietale, apar izbucniri de unde lente, ample, cu o frecvenţă de 3 Hz.

8. *F. B.*, 8 ani, electroencefalograma, normală ca aspect şi frecvenţă pentru vîrsta lui.

9. *B. L.*, 13 ani : electroencefalogramă normală.

10. *C. R.*, 10 ani : electroencefalogramă spontană normală. După hiperpnee, pe toate derivaţiile, în special pe cele fronto-parietale, apar pe un fond de ritm alfa de 8 Hz, izbucniri de unde lente, ample, cu o frecvenţă de 2—3 Hz, crestate, de un ritm subvoltat.

Neputînd întrebuinţa electrozi „bazali" pentru a înregistra activitatea bioelectrică a regiunii talamo-hipofizare prin metodele de culegere întrebuinţate de noi, nu am putut culege decît ritmurile proprii ale emisferelor cerebrale şi ritmurile induse din profunzime prin circuitele talamo-corticale.

In concluzie : în unele cazuri cercetate (7 din 10) apar induse pe scoarţă ritmuri subcorticale de mare frecvenţă (18—25 Hz), pe fondul unei disritmii lente difuze. Din cele 7 cazuri, 6 prezentau o dezvoltare intelectuală bună şi nu aveau tulburări neurologice ; unul prezenta hidrocefalie şi paraplegie spastică. Aceste ritmuri rapide sînt diferite de ritmul beta prin aceea că au o frecvenţă mai mică, o amplitudine mai mare, o localizare care depăşeşte regiunea frontală şi precentrală şi persistă după închiderea ochilor, nefiind influenţată de excitanţi senzoriali.

In afară de aceste concluzii generale, notăm cazul nr. 1, al unui copil de 5 ani şi jumătate, la care electroencefalograma prezintă aspectul înregistrărilor obţinute la adult, mai ales din punctul de vedere al frecvenţei, reactivitatea fiind însă mult redusă. De asemenea, într-un caz (nr. 7), electroencefalograma este anormală la un copil cu o dezvoltare intelectuală bună, fără tulburări neurologice ; în acest caz, sindromul s-a instalat după o amigdalectomie, ceea ce pune problema existenţei unei meningo-encefalite care a trecut neobservată.

Intrebuinţarea electrozilor de culegere „bazali" — faringieni şi intrabazali — ne va permite să facem o localizare precisă a acestor tulburări stabilind care este ritmul propriu al regiunii talamo-hipofizare, ritmul indus la suprafaţă şi ritmul propriu al emisferelor cerebrale.

CORELAŢII INTRE DATELE CLINICE ŞI DE LABORATOR

Corelînd diversele rezultate obţinute, s-a observat că depăşirea înălţimii medii poate fi întovărăşită de variabilitate în dezvoltarea vîrstei osoase pe cînd înălţimea sub medie, este în general asociată cu o vîrstă osoasă mică (fig. 3). Dezvoltarea sinusului sfenoidal nu corelează cu vîrsta osoasă a pumnului (fig. 4) sau cu înălţimea (fig. 5). Indicele pubian nu corelează cu indicele de sexualizare dat de diferenţa procentuală şi diametrelor biacromial şi bitrocanterian (fig. 6) ; de asemenea, dezvoltarea osoasă nu corelează cu cea intelectuală (fig. 7), indi-

cele de sexualizare cu tipul de sistem nervos (fig. 8), indicele de sexualizare cu trăsăturile feminoide şi dependenţa de mediu (fig. 9) şi dezvoltarea intelectuală, cu indicele de sexualizare.

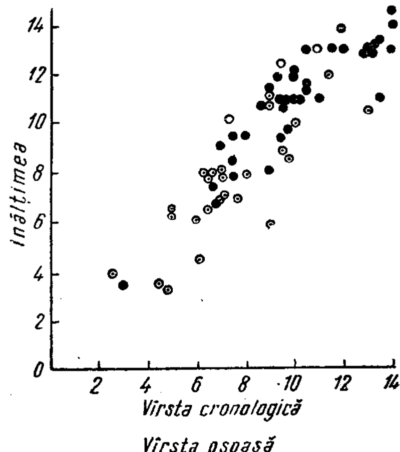


Fig. 3.— Corelaţii între înălţime, vîrstă cronologică şi vîrstă osoasă.

FORME CLINICE ŞI PATOGENIE

Pornind de la observaţia cazurilor noastre, ajungem la o serie de concluzii şi se pot discuta o serie de ipoteze referitoare la patogenia, formele clinice, evoluţia, prognosticul şi tratamentul cazurilor de sindrom adipozo-genital.

Indicii de sexualizare antropometrici, o serie de date clinice (caracterele tegumentelor, ale adipozităţii, ale pilozităţii, uneori ale glandelor mamare), precum şi dozările hormonale, arată că în multe cazuri de sindrom adipozo-genital la băieţi, pe lîngă hipoplazia genitală şi adipozitate, există un sindrom de feminizare, cu hipersecreţie estrogenică. Această formă de sindrom adipozo-genital ar

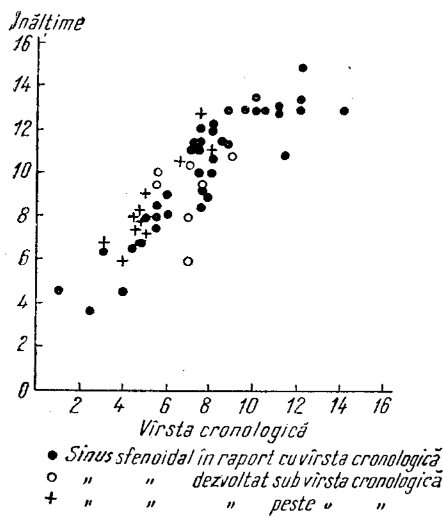


Fig. 4.— Corelaţia **dintre** dezvoltarea **si**nusului sfenoidal şi vîrsta osoasă a pumnului.

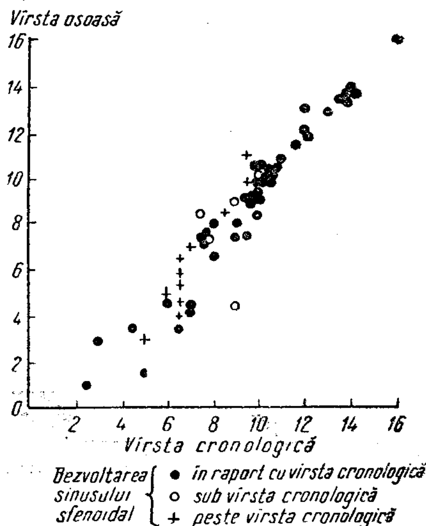


Fig. 5.— Corelaţia dintre dezvoltarea sinusului sfenoidal şi înălţime.

putea fi încadrată în sindroamele de intersexualitate. Altă formă, mai rară, este cea apropiată de tipurile neutre, fără feminizare; în această

formă, indicii de sexualizare sînt normali în raport cu vîrsta copilăriei (nediferențiată pe sex), nu există semne clinice de feminizare și nici eliminare crescută de estrogeni. Caracterele principale sînt adipozitatea

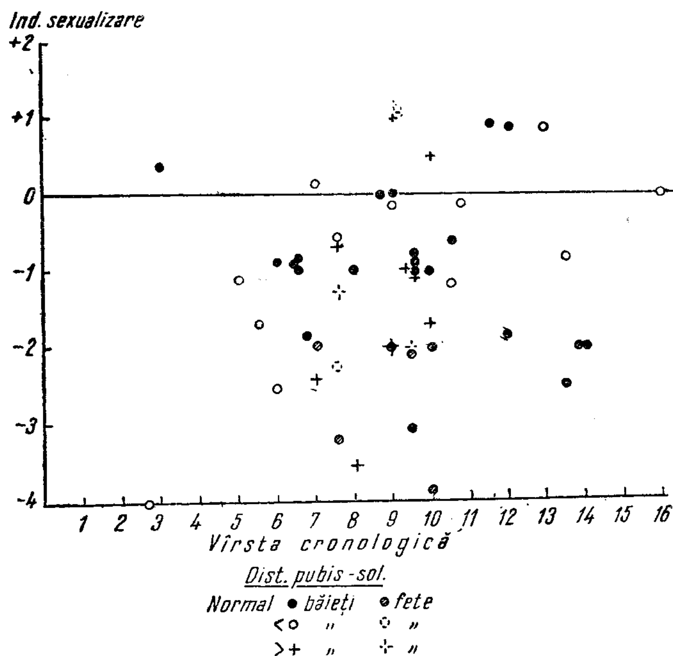


Fig. 6. — Corelația dintre indicele pubian și indicii de sexualizare.

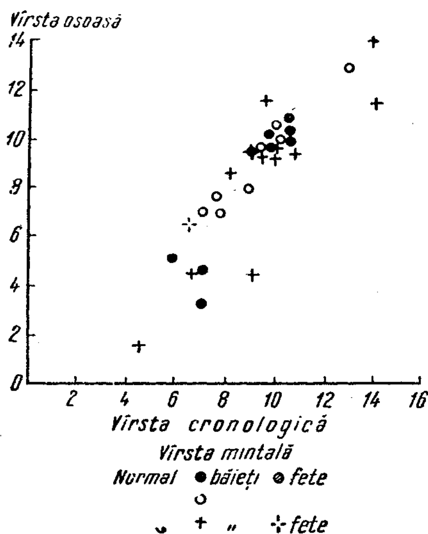


Fig. 7.— Corelația dintre dezvoltarea osoasă și cea intelectuală.

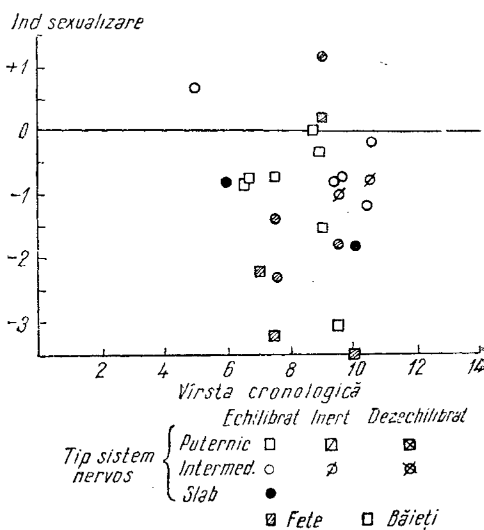


Fig. 8.—Corelația dintre indicii de sexualizare și tipul de sistem nervos.

şi hipoplazia genitală, sindromul hiperestrogenic lipsind. La fete, unele cazuri reprezintă forme de hiperfeminizare, cu dezvoltare sexuală timpurie altele, mai rare, reprezintă forma infantilă, cu adipozitate şi hipoplazie genitală.

Considerînd nu numai cazurile de sindrom adipozo-genital, ci şi o serie de cazuri de endocrinopatii infantile observate prin comparaţie, şi

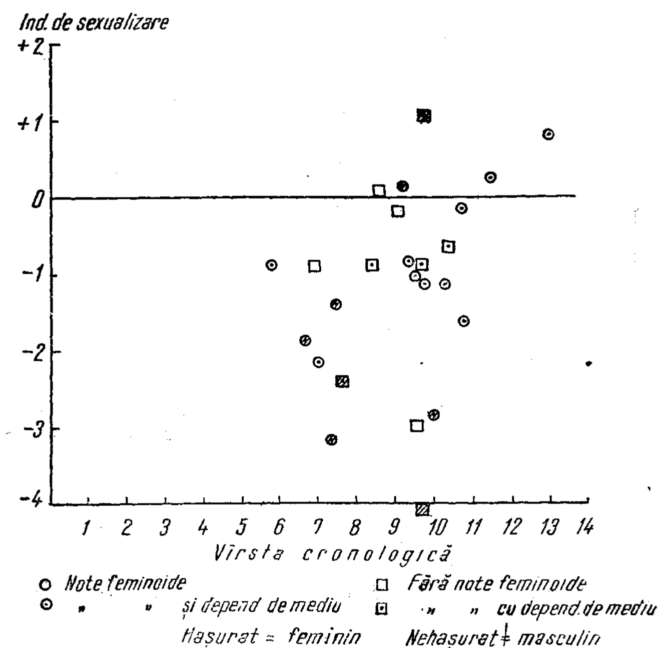


Fig. 9.— Corelaţia dintre indicii de sexualizare, notele feminoide şi dependenţa de mediu.

grupîndu-le în funcţie de cele trei caractere care ni se par a fi importante pentru clasificarea lor (adipozitate, hipoplazie genitală şi feminizare), am constatat că pot exista asocieri variate:

I Hipoplazie genitală în copilărie	a) Cu adipozitate (sindrom adipozo-genital clasic)	1. Cu feminizare — forma estrogenă, cea mai des întîlnită (cazul *R. C.*)
		2. Fără feminizare—forma infantilă (cazul *L. D.*)
	b) fără adipozitate	1. Cu feminizare — forma estrogenă (cazul *N. E.*)
		2. Fără feminizare—forma infantilă (cazul *R. I.*)
II Adipozitate fără hipoplazie genitală	a) Cu feminizare — forma estrogenă (cazul *S.C.*)	
	b) Fără feminizare — forma infantilă (cazul *M. L.*).	

Toate formele estrogene se încadrează în cazurile de intersexualitate infantilă. Este de observat că semnele de feminizare se pot găsi și la copii cu vîrstă mică (de exemplu, cazul *V. N.*, de 5 ani). Formele nu apar ca entități complet deosebite, ci am observat treceri ale aceluiași caz dintr-o categorie în alta, cu sau fără tratament, așa cum vor arăta și la evoluția sindromului adipozo-genital.

Redăm din fiecare categorie cîte o observație tipică:

1. *R. C.* de 10 ani, se internează pentru obezitate și hipoplazia organelor genitale. În antecedentele sale se notează boli infecțioase, scarlatină, pojar, varicelă. Mama sa are o tendință la obezitate.

Pacientul, care întotdeauna a fost bine hrănit, a avut o greutate în limite normale pînă la vîrsta de 7—8 ani. De atunci, s-a îngrășat progresiv, fără cauză aparentă. La examenul clinic, prezintă o greutate de 44,5 kg (cu 14,5 kg peste normal) și o înălțime de 137,8 cm (corespunzătoare vîrstei de 11 ani); tegumentele sînt moi și fine; adipozitatea are o dispoziție predominant abdominală și în jurul glandelor mamare, dîndu-i un aspect feminin; prezintă ginecomastie bilaterală; organele genitale sînt hipoplazice, testiculele mici cît o alună, mobile, penisul mic (4 cm lungime). Diferența între diametrele biacromial-bitrocanterian este de 3,5 cm (normal, 5,1 cm), ceea ce arată o creștere mai accentuată a diametrului bitrocanterian decît a celui biacromian; de asemenea, circumferința bazinului este mult mai mare decît a toracelui, diferența circumferințelor fiind de 11 cm, în loc de 4 cm. Șaua turcească este mică, cu apofizele clinoide anterioare și lama patrulateră îngroșate, sinusul sfenoidal normal. Gradul de maturare a nucleelor de osificație corespunde vîrstei (fig. 10).

2. *L. D.*, de 12 ani, se internează pentru tendință la obezitate și hipoplazie genitală. La vîrsta de 4 ani, copilul a avut timp de 6 luni, crize comițiale (?), care nu s-au mai repetat; la 9 ani, rujeolă; de la 11 ani, migrene frecvente. În antecedentele eredocolaterale, se notează că ambii părinți sînt grași; mama suferă de migrene, o bunică este diabetică. Pînă la 8—9 ani, pacientul s-a dezvoltat normal; de atunci, fără o cauză aparentă, a început să se îngrașe; pînă la 8 ani, a avut o ectopie testiculară bilaterală, pentru care a făcut un tratament intermitent cu testosteron; în urma acestui tratament, testiculele au coborît, rămînînd însă mici. La examenul clinic, pacientul are o înălțime de 1,46 m (cu 7 cm peste normal) și o greutate de 49,5 kg (cu 9 kg mai mult decît greutatea corespunzătoare înălțimii); pacientul are obrajii roșii, tegumentele sînt normale, adipozitatea are o dispoziție predominant trunculo-facială; prezintă *genu valgum* și picior plat. Testiculele sînt hipoplazice, penisul are dimensiunea de 2—3 cm. Diferența între diametrele biacromial-bitrocanterian este de 6 (medie, 5,2), deci în limite normale; diferența circumferințelor bazin-torace, 3 (normal 4,2), ceea ce arată că bazinul este relativ îngust, deci indicii de sexualizare sînt normali. Șaua turcească este ușor mărită, gradul de maturare a nucleelor de osificare este normal (fig. 11).

3. *S. C.*, de 13 ani, a fos întotdeauna un copil gras; pînă la 11 ani, a prezentat și un deficit gonadic, pentru care a făcut intermitent, timp de 1 an, tratament cu glanduantin, pluriglandol și extract de timus; în urma acestui tratament, deficitul gonadic s-a corectat. În familia sa, tatăl și bunicii sînt obezi. În copilărie, pacientul a suferit de: rujeolă la 7 ani, otită la 11 ani; a fost operat de amigdale la 10 ani. La 13 ani, pacientul are o înălțime de 1,68 m (normal 1,45) și o greutate de 77 kg (normal pentru înălțimea sa, 47 kg). Adipozitatea are o dispoziție predominant abdominală și perimamară. Tegumentele sînt moi și fine, avînd cîteva striuri violacee pe șolduri și abdo-

men. Pacientul are cîte un mic nodul glandular în regiunea mamară ; organele genitale sînt bine dezvoltate, depășind vîrsta. Diferența între diametrele biacromial-bitrocanterian, 2 (N=5,5) ; diferența circumferințelor bazin-torace, 4,2 (normal, 2), deci indicii de sexualizare sînt feminini (fig. 12).

Șaua turcească are dimensiuni normale, prezentînd îngroșarea lamei patrulatere. Vîrsta osoasă, apreciată după gradul de maturare a nucleelor de osificare este de 14—15 ani. 17-cetosteroizi, 8,99 mg în 24 de ore.

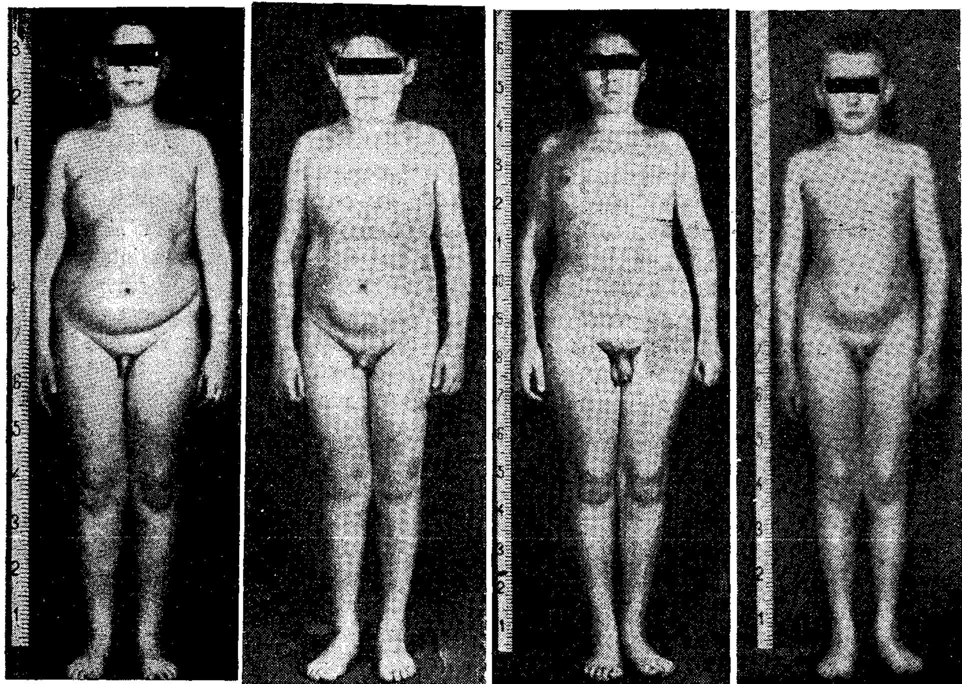


Fig. 10.—Hipoplazia genitală cu adipozitate și feminizare (forma estrogenă a sindromului adipozo-genital).

Fig. 11.—Hipoplazie genitală cu adipozitate, fără feminizare (forma infantilă a sindromului adipozo-genital).

Fig. 12.—Adipozitate, fără hipoplazie genitală, cu feminizare.

Fig. 13.—Hipoplazie genitală, fără adipozitate, cu feminizare.

4. *N. E.*, de 10 ani, se internează pentru hipoplazie genitală. Copilul a avut întotdeauna o greutate în limite normale ; la 8 ani, a suferit de rujeolă și oreion. In antecedentele eredocolaterale, se notează că mama sa și o mătușă au caractere cushingoide. Pacientul are o înălțime corespunzătoare vîrstei de 12 ani ; greutatea corespunde înălțimii, tegumentele sînt moi și fine, adipozitatea este în limite normale, dar dispusă cu predominanță în regiunea abdominală și mamară. Prezintă *genu valgum* și picior plat. Diferența între diametrele biacromial-bitrocanterian este de 4, (normal, 5,1), deci este sub limita inferioară a normalului ; diferența circumferințelor bazin-torace este de 9 (normal, 3,8), ceea ce denotă o lărgire pronunțată a bazinului. Indicii de sexualizare sînt

deci feminini. Șaua turcească este normală. Gradul de maturare a nucleilor de osificare corespunde vîrstei cronologice (fig. 13).

Prezentarea acestor forme pune în discuție sindroamele intersexuale în copilărie.

Studiul acestor sindroame s-a restrîns în special la acela al hermafroditismului și pseudohermafroditismului, în care tulburarea apare în timpul vieții intrauterine. În afară de aceasta, Marañon a descris o perioadă fiziologică de intersexualitate prepuberală la băieți. Credem că patologia de intersexualitate în copilărie este mult mai frecventă și mai complexă; ea cuprinde formele descrise mai sus, mai puțin accentuate sau diferite de pseudohermafroditism ca dată de apariție. Ele sînt în același timp diferite de forma descrisă de Marañon, prin caracterele net patologice, prin faptul că nu sînt întotdeauna tranzitorii și nu se instalează strict prepuberal. Cele mai multe dintre aceste forme de intersexualitate infantilă prin asociere cu adipozitate și hipoplazie genitală, se încadrează în sindroamele adipozo-genitale.

Studierea mecanismului de realizare a acestui sindrom de intersexualitate infantilă este foarte importantă pentru cunoașterea patogeniei și a tratamentului sindromului adipozo-genital.

Pentru clarificarea acestei probleme, ar trebui stabilită mai întîi originea estrogenilor. Cel mai probabil pare să fie că originea lor este suprarenală. Amintim în această privință că la bărbații adulți, au fost descrise rare cazuri de tumori suprarenale, cu hipersecreție de estrogeni și feminizare. Cazurile de ușoară feminizare, eventual tot de natură suprarenală, la bărbatul adult, par a fi însă mult mai frecvente. Totuși, nu se poate exclude faptul că testiculele hipotrofice ar putea secreta în anumite condiții hormoni cu efecte estrogene.

În al doilea rînd, ar trebui stabilit felul în care este solicitată hipersecreția estrogenică la băieți. S-ar putea să existe tulburarea unor centri diencefalici ce reglează secreția de estrogeni și de androgeni la fiecare sex. Aceste tulburări ar fi deseori asociate cu dereglări diencefalice care produc obezitate. Amintim în această privință că, la adult, relația dintre obezitate și sexualizare a fost urmărită prin măsurători de indici de către Vague (1947) care a descris forme ginoide și androide. Contrar rezultatelor noastre, Decourt și Doumic (2) la copii obezi nu găsesc diferența între fete și băieți și nici diverse categorii în cadrul unui aceluiași sex, ajungînd la concluzia că există o creștere, în special a diametrului bitrocanterian și a perimetrului toracic. Pentru originea diencefalo-hipofizară a formei intersexuale și a sindromului adipozo-genital, ar pleda și frecvența anomaliilor șeii turcești și în special a îngroșării lamei patrulatere chiar în cazurile de sindrom adipozo-genital așa-zis benign (nelezional). În această privință, este de observat că unele forme lezionale a căror origine este sigur diencefalo-hipofizară iau aspect de forme intersexuale.

Solicitarea secreției estrogenice a unei glande periferice pune însă și problema mecanismului umoral de realizare, admițînd că formele de tumori cu secreție estrogenică trebuie să fie rare și la copii. În privința

mecanismului umoral de stimulare a estrogenilor, trebuie să amintim că dozările de hormon gonadotrop, atît în literatură (Milcu), cît şi în cazurile noastre au arătat cifre de eliminare scăzute. Unele cercetări ar sugera că hormonul corticotrop ar putea avea un rol. Astfel, autorii sovietici (8), cercetînd la şobolani hipofizectomizaţi conţinutul suprarenalelor în hormoni estrogeni şi androgeni înainte şi după administrare de hormon corticotrop, au arătat o creştere a ambelor grupuri hormonale. S-ar putea ca la copii, şi mai ales la unii copii predispuşi, suprarenala să răspundă la solicitarea corticotropă în special cu secreţie de hormoni metabolici şi estrogeni, ceea ce ar duce la o adipozitate cu feminizare: adipozitatea ar putea fi totuşi diencefalică, fără participarea de la început a hormonilor metabolici suprarenali. Scăderea secreţiei hormonilor gonadotropi, care duce la hipoplazie genitală, s-ar explica fie prin faptul că hipofiza, solicitată în special pentru secreţie corticotropă, ar scădea secreţia lor, fie prin faptul că estrogenii în exces, produşi de suprarenală, ar inhiba gonadotropul. Hipersecreţia de corticotrop ar putea avea cauze variate: supraalimentaţie, diverse boli, leziuni centrale, hiperplazii sau adenoame hipofizare, hiperinsulinism etc.

Această ipoteză ar necesita pentru verificare dozări de hormoni corticotropi, de 11-oxisteroizi, precum şi dozări fracţionale de estrogeni, dozări de estrogeni după administrare de corticotrop. Ea explică şi rolul pe care adeseori supraalimentaţia, care duce la obezitate, pare să-l aibă în hipoplazii genitale şi feminizare. În această privinţă, trebuie să ţinem poate seama şi de tulburarea generală a metabolismului lipidic, care poate fi de diverse tipuri şi poate duce la o tulburare a sintezei hormonilor sterolici din organism.

Formele fără feminizare s-ar produce prin alt mecanism (obezitate diencefalică fără participarea de la început a suprarenalei. De asemenea, ar fi posibil să existe mecanisme patogenice variate chiar în cadrul aceluiaşi grup.

Problema patogeniei este strîns legată de cea a formelor clinice în sindromul adipozo-genital. Din punctul de vedere al sexualizării, am arătat că s-ar putea descrie forme în raport cu gradul de intersexualitate. Într-o formă există deficitul de dezvoltare sexuală şi obezitate, dar fără exces de estrogeni (tipul infantil), în altă formă (cea mai frecventă), hipoplazia genitală ar fi asociată cu îngrăşare, dar şi cu hipersecreţie de hormon feminin (forma intersexuală). La fete, ar exista de asemenea o formă infantilă şi una cu hiperfeminizare.

Formele clinice pot fi deosebite şi din alte puncte de vedere. Astfel, din punct de vedere etiologic, s-a descris o formă lezională (însoţită de obicei de întîrziere în creştere), cu prognostic adeseori nefavorabil şi alta funcţională, însoţită de obicei de creşterea exagerată în înălţime, cu prognostic bun. Am face rezerva că şi în forma aşa-numită funcţională sau constituţională ar putea să existe leziuni minime (encefalitice, meningiale etc.) şi că deseori, şaua turcească prezintă modificări. De asemenea, cercetările noastre privind evoluţia sindromului adipozo-genital arată că prognosticul bun al formei funcţionale trebuie calificat astfel numai întrucît este vorba de un prognostic *quo ad vitam*. Aceasta

fiindcă, deseori, această formă evoluează spre diverse sindroame endocrine ale adultului. Totuşi, împărţirea în cele două forme trebuie menţinută, în măsura în care se face de exemplu deosebirea între boala Cushing prin tumoare şi sindroamele cushingoide. În ce măsură cele două forme se suprapun sau nu formelor infantile şi intersexuale, rămîne de cercetat.

Tot în ceea ce priveşte formele clinice, ar trebui precizat, în ce măsură forma prepubertară, care nu este însoţită de o hipoplazie genitală

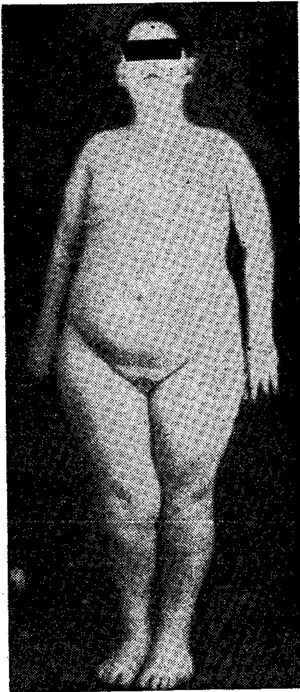


Fig. 14. — Obezitate trocanteriană şi hipoplazie genitală la un copil.

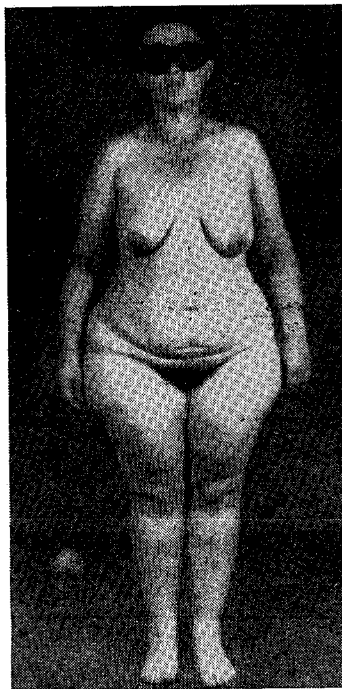


Fig. 15. — Obezitate trocanteriană la o femeie adultă.

accentuată şi care este deseori tranzitorie, nu ar trebui considerată separat. Rosenstern a observat că deseori, părinţii acestor copii prezentaseră fenomene prepubertare asemănătoare şi a considerat că există un mod de dezvoltare fixat ereditar şi în aceste cazuri, s-ar putea vorbi de o formă constituţională; ea nu ar fi decît exagerarea perioadei fiziologice de intersexualitate prepubertară descrisă de Marañon.

De asemenea, se pune problema dacă anumite forme, în care coexistă adipozitatea cu hipoplazia genitală, dar în care distribuţia adipozităţii este cu totul aparte, amintind unele forme de obezitate ale adultului, nu reprezintă o formă clinică aparte, cu evoluţia ulterioară spre

obezitate la adult. Redăm în figura 14 cazul unui copil cu obezitate trocanteriană şi hipoplazie genitală în comparaţie cu o astfel de obezitate la femeia adultă (fig. 15).

Dacă analizăm evoluţia simptomelor, putem distinge forma cu adipozitate şi hipoplazie genitală de la naştere şi forma în care adipozitatea s-a adăugat mai tîrziu hipoplaziei genitale. Există forme disociate, care se menţin ca atare, situîndu-se în afara sindromului adipozo-genital. De altfel, Marburg a insistat demult asupra disocierii între sindromul adipos şi cel genital.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

În ceea ce priveşte evoluţia bolnavilor cu sindrom adipozo-genital în literatură, se consideră în general că ei se încadrează în două forme: una mai rară, cuprinzînd bolnavii cu leziuni diencefalo-hipofizare (tumorale, encefalitice), în care evoluţia nefavorabilă este dată de evoluţia leziunii. A doua, cea mai frecventă, „funcţională sau constituţională sau benignă", cu tendinţă la remisiune spontană. Această ultimă formă nici nu este încadrată de unii autori în sindromul adipozo-genital.

În realitate, prognosticul formei aşa-numite benigne nu este bun decît *quo ad vitam,* urmărirea dezvoltării ulterioare a acestor bolnavi arătînd adeseori tulburări endocrine în alte perioade ale vieţii.

Datele din literatură privind această problemă sînt reduse la număr. Le Marquand şi colab. (6) observă că remisiunea sindromului nu pare completă decît la un examen superficial, o cercetare mai amănunţită arătînd tulburări persistente în dezvoltarea caracterelor sexuale primare sau secundare, al instinctului sexual. La femei, se observă deseori tulburări ce apar în perioadele de modificări mari fiziologice ale sistemului neuro-endocrin, cum ar fi sarcina sau menopauza.

Pe de altă parte, doi dintre noi (M. Pitiş şi V. Stănescu, 1950) au arătat că unii adipozo-genitali tipici fac la pubertate sau după pubertate sindroame cushingoide, hiperandrogene, care nu pot fi atribuite tratamentului. Autorii au discutat atunci ipoteza transformării unui sindrom hipercorticosuprarenal, metabolic şi hiperestrogenic (realizînd sindromul androgenic). Ulterior, am putut observa un număr relativ mare de adipozo-genitali, atît băieţi cît şi fete, prezentînd evoluţia amintită spre sindroame suprarenale metabolice sau metabolice androgene. Uneori, transformarea se face de timpuriu, realizînd aspectul tipic al unei pubertăţi precoce, de origine corticosuprarenală. Redăm ca exemplu observaţia bolnavului *I. M.:*

I. M., de 14 ani, se internează pentru dezvoltarea exagerată a organelor genitale, apariţia precoce a pilozităţii faciale, axilare, pubiene, precum şi prezenţa unei pilozităţi abundente pe membre şi trunchi. Tatăl copilului este voinic, fără a fi obez, şi prezintă o pilozitate abundentă. De mic copil, pacientul a fost gras şi prezenta o dezvoltare genitală insuficientă. La 12 ani, a fost consultat în institutul nostru şi i s-a pus diagnosticul de sindrom adipozo-genital, prescriindu-se un tratament cu tiroidă, glanduantin, testosteron şi regim hipocaloric. A urmat acest tratament timp de 5—6 luni, în mod

sporadic. La 14 ani, revine în institut. La internare, se constată că are o înălțime de 153,3 cm și o greutate de 55 kg (cu 10 kg în plus față de greutatea normală) ; fața este rotundă, vultuoasă ; tegumentele sînt mai aspre, pe coapse prezentînd vergeturi roșii ; extremitățile sînt cianotice. Adipozitatea are o dispoziție predominant trunculo-facială, schițînd un șorț suprapubian ; prezintă **genu valgum.** Pilozitatea facială și trunculară este prezentă, pilozitatea pubiană este foarte abundentă și prezintă o inserție de tip masculin. Pilozitatea membrelor este de asemenea abundentă ; gonadele sînt ușor

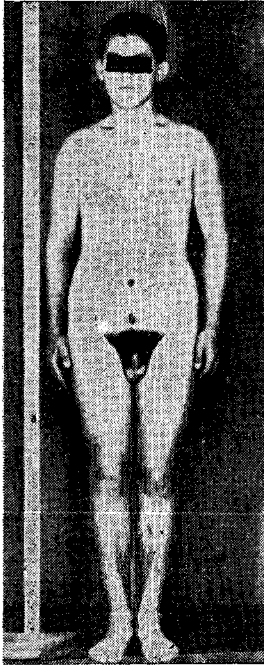


Fig. 16.— Un fost adipozo-genital evoluat spre pubertate precoce de origine suprarenală.



Fig. 17.— Un fost adipozo-genital evoluat spre o formă cushingoidă.

hipoplazice ; prezintă erecții. Pacientul are și o ginecomastie mică cu țesut glandular prezent și mamelon proeminent. Diferența între diametrele biacromial-bitrocanterian, 2 (normal, 5,7) ; diferența circumferințelor bazin-torace, 12 (normal, 4,2). Deci indicii de sexualizare sînt feminini, deși prezintă semne de pubertate precoce tipice. Șaua turcească este mică, turtită cranio-caudal, cu apofizele clinoide în punte. Sinusul sfenoidal este puternic pneumatizat ; radiografia pentru epifiză nu a arătat calcificări în regiunea epifizară ; cartilajele de creștere ale genunchiului sînt reduse în grosime (fig. 16).

Un alt exemplu similar îl constituie bolnavul *G. S.*, fost adipozo-genital, care a evoluat spre un sindrom cushingoid (fig. 17).

Deseori, adipozo-genitalii își corectează deficitul de dezvoltare a organelor genitale prin tratament sau în mod spontan; totuși, sindromul hiperestrogenic (caracterizat prin continuarea dezvoltării bazinului, a depunerii de grăsime cu distribuția feminină, apariția unei ginecomastii, eliminarea crescută de estrogeni în urină) continuă să evolueze, fiind foarte rezistent la tratament.

Redăm mai jos observația bolnavului *F. E.*, de 15 ani.

Este consultat la vîrsta de 5 ani de un medic, pentru adipozitate exagerată (dispusă în special în regiunea abdominală și toracică) și dezvoltare gonadică deficitară (testiculul drept ectopic). Atunci a făcut un tratament cu testosteron și prolan, timp de un an de zile după care testiculul coboară, dar rămîne mobil. Pînă la 11 ani, nu a mai făcut nici un tratament, iar atunci a reînceput tratamentul cu antefizan, tiroidă și testosteron, în urma căruia creșterea în greutate se oprește. Depunerea țesutului adipos în regiunea mamară, care a început de la vîrsta de 3 ani, se accentuează la 9 ani, cînd se poate palpa și un nodul de țesut glandular. La vîrsta de 12 ani se internează, prezentînd adipozitate pronunțată, în special în regiunea abdominală și toracică, fosele supraclaviculare fiind pline; tegumentele fine, cu circulație colaterală. Obrajii roșii. La examenul genital, pacientul prezintă hipoplazie genitală, testiculul drept mobil, penisul mic, de 4—5 cm, schiță de pilozitate pubiană și facială. Se remarcă de asemenea prezența țesutului glandular mamar, mamelonul ușor proeminent, areola mai pigmentată fără prezența tuberculilor Montgomery. Examenul 17-cetosteroizilor a arătat valori coborîte: 5,58 mg în 24 de ore. La 15 ani, se reinternează după o perioadă de tratament urmat neregulat cu glanduantin, tiroidă, testosteron local, regim hipocaloric. La reinternare, se constată persistența adipozității trunculo-faciale; dezvoltarea gonadică este corespunzătoare vîrstei. Deși deficitul gonadic s-a corectat, pacientul ajungînd la o dezvoltare gonadică normală, adipozitatea rămîne exagerată și păstrează aceleași caractere feminoide; glandele mamare sînt mult mai dezvoltate ca la prima internare. Greutatea pacientului este de 68 kg (normal, 44,7), înălțimea, 167 cm (normal, 155); diferența dintre diametrul biacromial și bitrocanterian, 4,5 (medie, 5,3).

Examenul antropometric arată că, în ultimii 3 ani, cu toată dezvoltarea gonadică, diametrul bitrocanterian a continuat să crească exagerat (cu 4 cm), pe cînd cel toracic a crescut numai cu 3,5 cm. De asemenea, ginecomastia și distribuția feminină a adipozității s-au accentuat (fig. 18).

Foarte interesante sînt cazurile de bolnavi cu sindrom adipozo-genital care la vîrsta adultă prezintă un sindrom hiperestrogenic coexistînd cu hirsutism. Tipic în această privință este bolnavul *S. I.*, prezentînd adipozitate feminină, ginecomastie, bazin larg, eliminare crescută de estrogeni, dar în același timp, hirsutism. Hirsutismul are probabil o origine suprarenală, avînd în vedere dezvoltarea ușor deficitară a gonadelor și deficitul funcțiunii sexuale.

S. I., 33 de ani, se internează pentru ginecomastie bilaterală, cefalee, scăderea funcțiunii sexuale, creștere în greutate. În antecedentele eredocolaterale, se notează că tatăl și un frate al tatălui erau foarte grași. Bolnavul a fost un copil foarte gras. La 15 ani, avea 104 kg, la 21 de ani, 100 kg. De cînd își amintește, avea sînii proeminenți. În copilărie, a prezentat o hipoplazie a organelor genitale, dar semnele de pubertate (perii pubieni) au apărut fără tratament de la 14 ani. Funcția sexuală a fost întotdea-

una slabă, cu ejaculări precoce; de 7—8 luni, potenţa a scăzut foarte mult. Bolnavul are o înălţime de 1,74 m, greutate, 93 kg. Diferenţa între diametrele biacromial-bitrocanterian, 2 cm (deci feminină). Bolnavul prezintă o pilozitate abundentă pe membre, în regiunea toracică anterioară, pe linia albă. Pilozitatea pubiană şi axilară este abundentă. Adipozitatea predomină în jurul bazinului, în regiunea inferioară a abdomenului şi în regiunea mamară. Organele genitale sînt hipoplazice, scrotul pigmentat, penisul de dimensiuni mijlocii; glanda mamară are dimensiuni mijlocii, cu areola pigmentată,

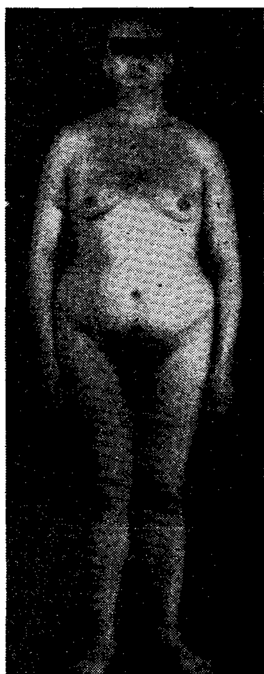


Fig. 18. — Un fost adipozogenital cu dezvoltare gonadică bună şi feminizare.

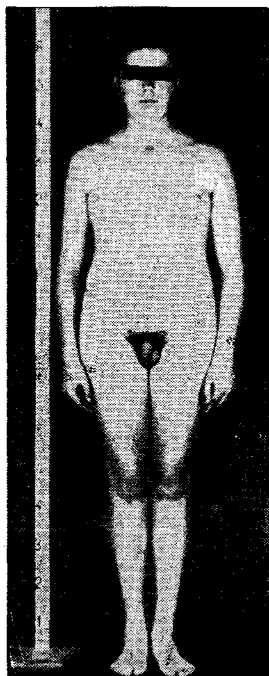


Fig. 19.— Un fost adipozogenital, prezentînd la vîrsta adultă un sindrom hiperestrogenic coexistînd cu hirsutism.

diametrul 3,5 cm, fără secreţie lactată. Şaua turcească are contur regulat, cu opacitate calcară retroselară. Prolanul, 5 U, estrogeni, 100 U şob., androgeni, 5 U şob., 17-cetosteroizii, 4,2 mg în 24 de ore. Spermatograma, 2,2 cm, nr. 42.100, motilitate 72%, forme normale, 81%. Deci bolnavul prezintă caractere intersexuale (examen antropometric, adipozitate, ginecomastie, exces foliculinic coexistînd cu pilozitate abundentă, funcţie sexuală mediocră) (fig. 19).

Aceste cazuri sugerează că există un dezechilibru accentuat al secreţiilor de androgeni şi estrogeni, care se menţine sub forme variate la diferite vîrste. Originea acestor secreţii pare să fie de natură cortico-

suprarenală, glandă care ar răspunde anormal, dar diferit, în epoca infantilă, prepubertară, pubertară, adultă. Este de discutat dacă punctul de plecare al dereglării secrețiilor sexuale ale suprarenalei este diencefalo-hipofizar. Tot din studiul acestor cazuri reiese că, în cercetarea evoluției sindromului adipozo-genital, ca și în tratament, trebuie să avem în vedere atît dezvoltarea sexuală masculină, cît și componența de feminizare hiperestrogenică. Corectarea primei nu pare să producă de cele mai multe ori corectarea celei de a doua.

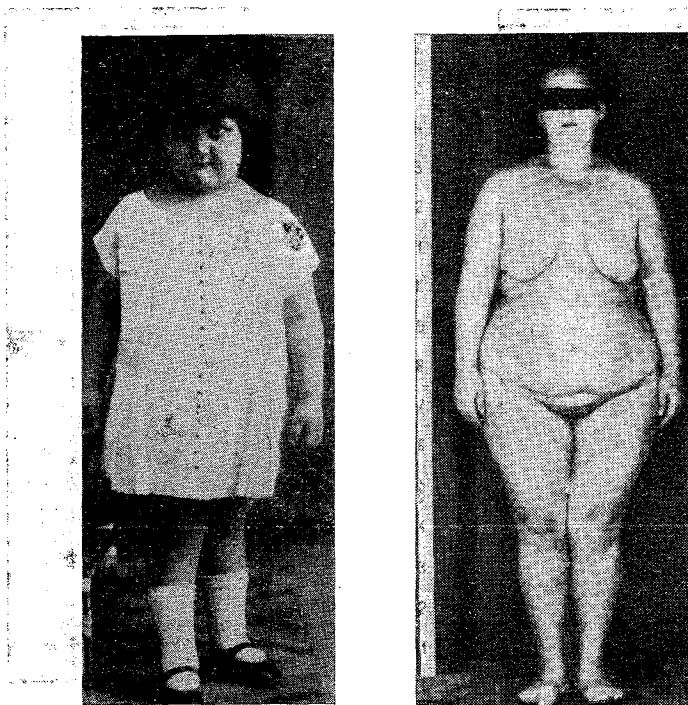


Fig. 20 și 21. — Evoluția unei adipozo-genitale spre obezitate.

În problema evoluției sindromului adipozo-genital trebuie discutate și cazurile care se prezintă la vîrsta adultă ca obezități nete, cu sau fără intersexualitate. În aceste cazuri, obezitatea s-a dezvoltat fie la pubertate, la un individ gras în copilărie, fie la vîrsta adultă, la un moment dat.

G. S., de 30 de ani, se internează pentru obezitate și amenoree secundară. Pînă la 3 ani, pacienta a fost un copil slăbuț. La această vîrstă, a avut o scarlatină, complicată cu nefrită; după aceasta, a început să se îngrașe și să crească foarte repede; pînă la 10 ani, era cea mai înaltă și mai grasă din clasă. Adipozitatea avea o predispoziție predominant trunculo-facială; prezenta *genu valgum* și picior plat bilateral. De la 10 ani, creșterea în lungime a scăzut, dar a început să cîștige incontinuu în greutate, la 30 de

ani avînd greutatea în jurul cifrei de 100 kg. Prima menstruație a survenit la 10 ani și a fost regulată pînă la 29 de ani cînd bolnava devine, în urma unui curetaj, amenoreică; a făcut pentru aceasta un tratament sporadic cu foliculină și hipofizan, fără rezultate. Tot la 29 de ani, are tensiune oscilantă după efort. În antecedentele eredo-colaterale, se notează mama, bunicii, 2 mătuși și 4 veri diabetici (fig. 20 și 21).

Din experiența noastră clinică rezultă că evoluția bolnavilor cu sindrom adipozo-genital spre sindromul tipic eunucoid pare să fie mai puțin frecventă. Se pot întîlni ambele forme: cu membrele foarte lungi sau cu membre de lungime normală și oarecare adipozitate. Redăm observația unui eunucoid care a prezentat un sindrom adipozo-genital prepubertar și pubertar.

N. M., de 21 de ani, vine în clinică pentru infantilism sexual. Născut cu forceps, dezvoltarea copilului a fost normală în prima copilărie. De mic a fost voinic, dar creșterea în greutate a fost mai accentuată pe la 11—12 ani, după mai multe boli infecțioase (rujeolă, oreion, scarlatină). Adipozitatea avea o dispoziție predominant abdominală, cu tendință la șorț suprapubian; testiculele erau hipoplazice, penisul foarte mic. La 15 ani, a avut o otită complicată cu meningită, după care s-a îngrășat și mai mult; de la vîrsta de 18—19 ani, pacientul a început să slăbească progresiv. La internare, are o înălțime de 159,9 cm și o greutate de 47,4 kg. Pacientul prezintă o pilozitate discretă pe brațe; pilozitatea axilară, facială, pubiană lipsește complet; inserția frontală a pilozității este de tip feminin, tegumentele aspre și reci; adipozitatea — deși în limite normale — prezintă o dispoziție predominant abdominală și pe șolduri; areola mamară este mai pigmentată; testiculele, de mărimea unor măsline, sînt mobile, penisul este mic, de 3 cm. Pacientul declară că are slab erecții, ejaculările sînt absente. Diferența diametrelor biacromial-bitrocanterian, 1,2 (normal 6,2), ceea ce arată că diametrul bitrocanterian este mult mai mare decît cel biacromial. Diferența circumferințelor, 2 (în limite normale). Pacientul mai prezintă semne ușoare de hipotiroidie. În antecedentele eredocolaterale se notează că părinții pacientului au o greutate de 80—85 kg. Un alt caz este *B. I.*, fost adipozo-genital, care prezintă la 25 de ani sindrom eunucoid, cu adipozitatea care amintește distribuția sindromului adipozo-genital (fig. 22 și 23).

Pentru o apreciere mai exactă a prognosticului în sindromul adipozo-genital ar fi necesară nu numai arătarea tendințelor de evoluție, dar și o statistică pe un număr mare de cazuri, urmărite riguros o perioadă mare de timp și în care să se arate procentele remisiunilor spontane sau terapeutice complete sau incomplete, ale evoluției spre sindroame cushingoide, hiperestrogenice sau mixte, ale evoluției spre obezitate, sindroame eunucoide etc.

De asemenea, de mare importanță practică ar fi să se stabilească semnele precoce care pot indica evoluția bolnavilor și orienta tratamentul pentru a preveni o evoluție patologică. În această privință, din experiența noastră de pînă acum, reiese că o serie de date clinice și de laborator pot fi foarte utile. Astfel, faciesul vultuos, striurile roșii pot constitui semne precoce ale unei evoluții cushingoide. Apariția pilozității pubiene, axilare, faciale, la bolnavi cu organe genitale mici, pledează

de asemenea pentru o astfel de evoluţie. Este încă greu de precizat dacă şi vîrsta osoasă mare, depăşind pe cea cronologică, ar constitui de asemenea un indice în acest sens. Trebuie luată în considerare şi dozarea de 17-cetosteroizi şi 11-oxisteroizi. Pentru evoluţia spre sindromul hiperestrogenic, trebuie cercetaţi prin măsurători repetate indicii de sexualizare, dezvoltarea bazinului, apariţia ginecomastiei, eliminarea de estrogeni în urină.

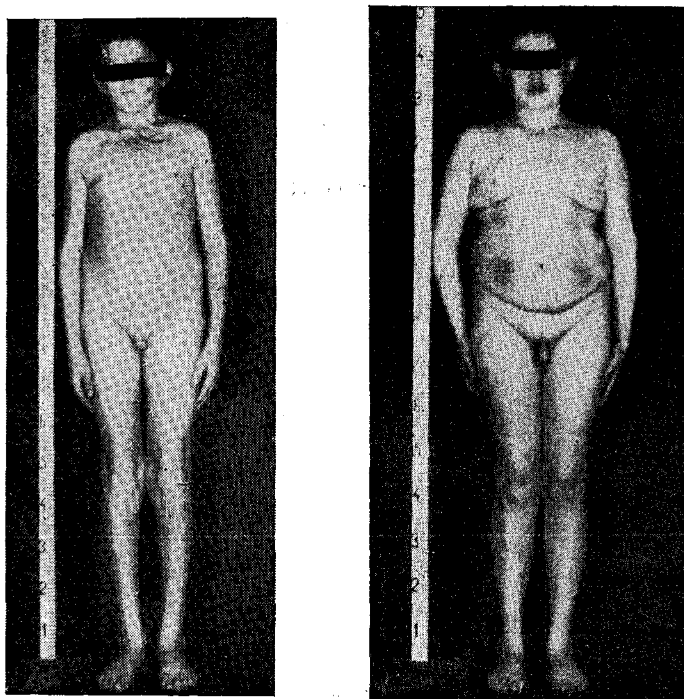


Fig. 22 şi 23. — Doi eunucoizi care au prezentat în copilărie un sindrom adipozo-genital.

Pentru evoluţia spre obezitate, ar putea pleda pe lîngă antecedentele eredocolaterale, distribuţia sau mărimea particulară a adipozităţii. Un alt indiciu pentru stabilirea evoluţiei poate fi considerat vîrsta osoasă, care în absenţa unei tulburări tiroidiene şi coroborată cu alte date, dacă este mică ar pleda pentru o evoluţie spre eunucoidism, iar dacă este mare, spre evoluţie cushingoidă.

Rămîne ca o problemă de cercetat, în ce măsură evoluţia diferită poate sta la baza deosebirii unor forme clinice şi patogenice de sindrom adipozo-genital.

TRATAMENT

Din datele de mai sus reiese ca o concluzie faptul că tratamentul în sindromul adipozo-genital trebuie să fie mult mai nuanţat şi mai adaptat de la formă la formă.

Rezultatele obţinute pînă acum ne-au dus la următoarele concluzii :

Tratamentul cu hormon gonadotrop este eficace în ceea ce priveşte corectarea hipoplaziei genitale, dar nu şi a obezităţii şi feminizării.

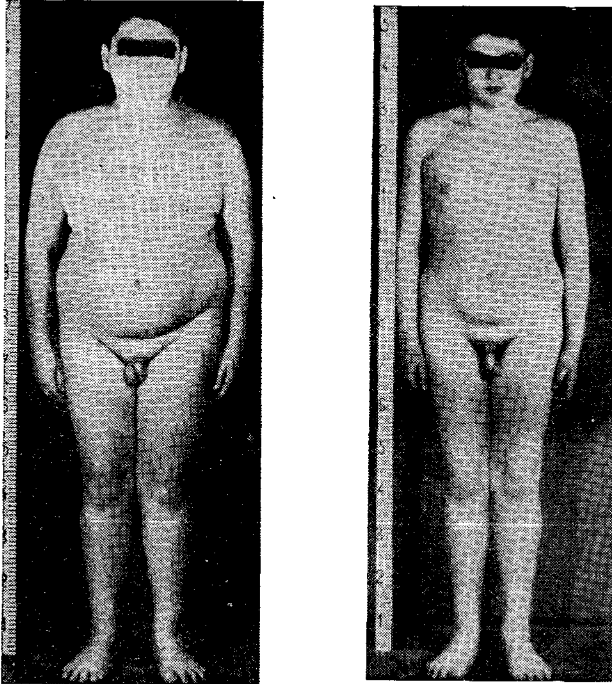


Fig. 24 şi 25. — Un adipozo-genital înainte şi după patru luni de tratament (hormon gonadotrop, tiroidă, regim alimentar hipocaloric

Va trebui cercetat dacă, în unele cazuri, gonadotropii nu au o acţiune de stimulare a suprarenalelor şi a secreţiei de estrogeni, avînd în vedere faptul că receptorul testicular este hipoplazic. În acest caz, acest tratament ar trebui aplicat cu prudenţă, în cazurile de evoluţie cushingoidă sau cu hiperfeminizare. Tratamentul cu hormon gonadotrop poate fi alternat cu tratament cu extract timic, care are un efect de stimulare a gonadelor mai slab decît gonadotropul, fără să aibă însă efect de stimulare suprarenală.

Tratamentul cu testosteron injectabil este contraindicat la o vîrstă mai mică de 10—11 ani, avînd în vedere acţiunea de sexualizare psihică

şi în doze mari, de inhibiţie a cartilajului de creştere. La această vîrstă, am obţinut rezultate bune cu tratamentul local cu testosteron. Peste vîrsta de 10—11 ani, tratamentul cu testosteron injectabil este indicat, mai ales în cazurile de feminizare pronunţată.

Fenomenele de hiperfeminizare sînt totuşi destul de rezistente, chiar şi la tratamentul cu testosteron. Rămîne să se caute un tratament mai eficace al acestor fenomene.

Tratamentul tiroidian este un tratament ajutător eficace, mai ales în cazurile cu vîrstă osoasă mică.

În toate cazurile, tratamentul trebuie orientat de la caz la caz, în aşa fel încît să se evite evoluţia spre alte sindroame endocrine. Astfel, în cazurile cu semne de evoluţie cushingoidă, trebuie adăugat tratament antisuprarenal (clorură de potasiu, extract de timus sau de epifiză).

Regimul constituie o parte foarte importantă a tratamentului. În cazurile care prezintă o poftă de mîncare foarte accentuată, am asociat cu succes tratamentul cu benzedrină (fig. 24 şi 25).

În unele cazuri cu leziuni cerebrale (tumori, hidrocefalie, arahnoidită), se impune tratamentul neurochirurgical.

НАБЛЮДЕНИЯ ЗА 65 СЛУЧАЯМИ АДИПОЗО-ГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

РЕЗЮМЕ

Изучались 65 случаев адипозо-генитальной дистрофии у детей; с этой целью использовались: собирание анамнеза, клиническое исследование, биометрическое исследование, рентгенологическое изучение (турецкого седла и суставов кисти). В 25 случаях производилось также количественное определение гормонов.

40 детей подверглись психологическому исследованию, основанному на анамнезе, наблюдениях, изучении рисования и игры, на исследовании условных двигательных рефлексов и соотношения между первой и второй сигнальными системами. В 10 случаях были произведены электроэнцефалограммы. Наблюдалось также течение заболевания в ряде устаревших случаев адипозо-генитальной дистрофии.

Главный вывод, вытекающий из клинических, биометрических и гормональных данных, заключается в том, что существуют многочисленные клинические формы, в зависимости от установленных феноменов интерсексуальности.

В этом отношении у мальчиков можно отметить следующие виды заболевания: а) форма, при которой, кроме гипоплазии половых органов и ожирения, наблюдался также синдром феминизма, характеризирующийся внешне ожирением, типичным изменением покровов, придатков кожи, женским развитием молочных желез, а также индексами, указывающими на женский сексуальный тип: повышенное выделение

эстрогенов, психически инфантильно-женственное развитие (так называемый эстрогенный тип). Эту форму даже в детском возрасте можно включить в различные виды интерсексуальности у мальчиков в противовес вирилизирующему синдрому, встречающемуся у девочек ; б) другая форма отличается более низким числом случаев без синдрома феминизма (инфантильная форма) ; в) наконец, наблюдаются также промежуточные формы.

У девочек отмечается форма, характеризирующаяся ожирением и гиперфеминизмом (ранним половым развитием) и другая форма с ожирением и гипоплазией половых органов (инфантильный тип). Отмечаются также диссоциированные случаи у мальчиков с интерсексуальностью без гипоплазии половых органов и с необязательным ожирением. Эти случаи нельзя включить в адипозо-генитальную дистрофию, несмотря на то, что они, по-видимому, представляют родственные формы интерсексуального синдрома. Эти исследования показывают, что интерсексуальность встречается гораздо чаще у детей и носит более комплексный характер, чем предполагалось до настоящего времени.

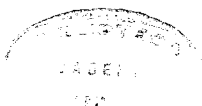
В большинстве случаев происхождение экстрагенов, вероятно, надпочечникового характера, однако, не исключается возможность, что у некоторых больных гипотрофические семенники секретируют гормоны с эстрогенным действием.

Избыточное выделение эстрогенов может обусловливаться нарушением некоторых центров межуточного мозга, стимуляцией ретикулярной формации посредством кортикотропных гормонов. Наблюдая течение болезни при различных случаях адипозо-генитальной дистрофии, авторы установили, что общепринятое в литературе мнение, согласно которому доброкачественная, лишенная болезненных поражений форма, приводит к полной или частичной ремиссии, не вполне обосновано. Довольно часто авторы наблюдали тенденцию к развитию кушингоидного синдрома, интерсексуальности взрослых, ожирению или евнухоидизму.

Авторы старались установить ранние лабораторные и клинические признаки, которые бы указывали на дальнейшее развитие болезни. Возможность раннего распознавания привела бы к применению более адекватного и адаптированного к различным формам лечения.

Терапия гонадотропными гормонами эффективна в отношении корригирования гипоплазии половых органов, но не дает результатов при ожиренин и феминизирующих симптомокомплексах. Это лечение может чередоваться с применением экстракта зобной железы, которая оказывает более слабый стимулирующий эффект в отношении половых органов и не оказывает стимулирующего действия на надпочечники, как это наблюдается иногда при введении гонадотропных гормонов. Инъекции тестостерона противопоказаны для детей меньше 10—11 лет, принимая во внимание психически-сексуализирующее влияние последнего и задержку ростовых (эпифизарных) хрящей в случае применения более значительных доз. В этих случаях хорошие результаты отмечались при местном применении тестостерона.

У детей старше 10—11 лет лечение инъекциями тестостерона особенно показано в случаях выраженного феминизма, несмотря на то, что



феномены гиперфеминизма вообще с трудом поддаются какому-либо лечению. Важной частью лечения является пищевой режим, комбинирующийся иногда с применением бензедрина. Во всяком случае, лечение следует направлять таким образом, чтобы избежать развития других эндокринных синдромов.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1 и 2. — Диссоциация в развитии полового члена и семенников.

Рис. 3. — Взаимоотношение между ростом в длину, хрологическим возрастом и степенью окостенения эпифизарных хрящей.

Рис. 4. — Взаимоотношение между развитием основной пазухи и степенью окостенения эпифизарных хрящей кисти руки.

Рис. 5. — Взаимоотношение между развитием основной пазухи и ростом в длину.

Рис. 6. — Взаимоотношение между лобковым индексом и показателями сексуальной дифференцировки.

Рис. 7. — Взаимоотношение между окостенением ростовых хрящей и интеллектуальным развитием.

Рис. 8. — Взаимоотношение между показателями сексуальной дифференцировки и типом нервной системы.

Рис. 9. — Взаимоотношение между показателями сексуальной дифференцировки, женскими вторичными половыми признаками и зависимостью последних от окружающей среды.

Рис. 10. — Гипоплазия половых органов с ожирением и развитием вторичных половых признаков по женскому типу (эстрогенная форма адипозо-генитальной дистрофии).

Рис. 11. — Гипоплазия половых органов с ожирением, но без развития вторичных половых признаков по женскому типу (инфантильная форма адипозо-генитальной дистрофии).

Рис. 12. — Ожирение без гипоплазии половых органов, но с развитием вторичных половых признаков по женскому типу.

Рис. 13. — Гипоплазия половых органов без ожирения, но с развитием вторичных половых признаков по женскому типу.

Рис. 14. — Ожирение в области таза и нижних конечностей с гипоплазией половых органов у ребенка.

Рис. 15. — Ожирение в области таза и нижних конечностей у взрослой женщины.

Рис. 16. — Перенесший адипозо-генитальную дистрофию индивид с ранним половым развитием надпочечникового происхождения.

Рис. 17. — Перенесший адипозо-генитальную дистрофию индивид, с развитием напоминающим синдром Иценко-Кушинга.

Рис. 18. — Перенесший адипозо-генитальную дистрофию индивид, с нормальным развитием половых органов, но со вторичными половыми признаками по женскому типу.

Рис. 19. — Перенесший адипозо-генитальную дистрофию индивид, у которого в зрелом возрасте наблюдался гиперэстрогенный синдром в комбинации с гипертрихозом.

Рис. 20 и 21. — Женщина с адипозо-генитальной дистрофией, с начальными признаками ожирения.

Рис. 22 и 23. — Два евнухоида, у которых в детском возрасте наблюдалась адипозо-генитальная дистрофия.

Рис. 24 и 25. — Мужчина с адипозо-генитальной дистрофией до и после 4-месячного комбинированного лечения (применялись: гонадотропный гормон, экстракт щитовидной железы и гипокалорийный пищевой режим).

CONSIDÉRATIONS SUR 65 CAS DE SYNDROME ADIPOSO-GÉNITAL

RÉSUMÉ

Cette étude porte sur 65 enfants atteints d'un syndrome adiposo-génital. Les observations ont été faites par anamnèse, examen clinique, biométrique, radiologique (pour la selle turcique et l'articulation du poignet) ; dans 25 cas, des dosages hormonaux ont également été pratiqués.

Quarante enfants ont été soumis à un examen psychologique détaillé, basé sur l'anamnèse, l'observation, l'étude des jeux et du dessin, des réflexes conditionnels moteurs et du rapport entre le premier et le deuxième système de signalisation. Chez 10 enfants, l'électro-encéphalogramme a également été enregistré. L'évolution d'une série d'anciens adiposo-génitaux a été suivie.

La principale conclusion, tirée de la confrontation des données cliniques, biométriques et hormonales, est qu'il y a plusieurs formes cliniques, en raison des phénomènes d'intersexualité constatés.

A ce point de vue, on peut distinguer, chez les garçons : *a)* une forme qui présente, outre l'hypoplasie génitale et l'adiposité, l'association d'un syndrome de féminisation, caractérisé par l'aspect de l'adiposité, des téguments, des phanères, de la gynécomastie, ainsi que par des indices de sexualisation féminine : élimination accrue d'œstrogènes, psychique infantile-féminoïde (type œstrogène) ; même à un âge assez bas, cette forme peut être rangée parmi les formes d'intersexualité, chez les garçons, opposé au syndrome de virilisation rencontré chez les fillettes ; *b)* une autre forme, représentée par un nombre plus réduit de cas, sans féminisation (forme infantile) ; *c)* des formes intermédiaires.

Chez les fillettes, il y a une forme à adiposité et hyperféminisation (puberté précoce) et une autre, à adiposité et hypoplasie génitale (type petit, infantile).

Il existe des cas dissociés, chez les garçons à intersexualité, sans hypoplasie génitale, avec ou sans adiposité. Ces cas ne peuvent rentrer dans le cadre du syndrome adiposo-génital, mais représentent probablement des formes apparentées avec la forme intersexuelle du syndrome. Ces recherches ont permis de constater que l'intersexualité infantile est plus fréquente et plus complexe qu'on ne l'admet d'ordinaire.

L'origine des œstrogènes serait, dans la plupart des cas, surrénale ; mais il n'est pas exclu que le testicule hypotrophique sécrète parfois des hormones à effets œstrogènes.

L'hypersécrétion des œstrogènes peut être due aux troubles de certains centres diencéphaliques, la stimulation de la surrénale étant réalisée par le corticotrope. Ayant suivi l'évolution de quelques enfants atteints d'un syndrome adiposo-génital, les auteurs ont constaté que l'opinion courante dans la littérature de spécialité, selon laquelle la forme bénigne, dépourvue de lésions, évoluerait vers une rémission totale ou

partielle, n'est pas entièrement fondée. Les auteurs ont souvent rencontré une évolution vers les syndromes cushingoïdes, vers l'intersexualité de l'adulte, vers l'obésité ou les tendances eunuchoïdes.

Les auteurs se sont attachés à établir une série de symptômes précoces, cliniques et de laboratoire, qui puissent fournir des indications sur l'évolution du malade. La possibilité de reconnaître ces symptômes conduit à l'application d'un traitement plus nuancé et plus adapté aux différentes formes.

Le traitement aux hormones gonadotropes est efficace lorsqu'il s'agit de corriger l'hypoplasie génitale, mais non pas l'obésité et la féminisation. Ce traitement peut être alterné avec un traitement au thymus, qui a un plus faible effet de stimulation des gonades et ne stimule pas du tout les surrénales, comme le ferait parfois le gonadotrope. La testostérone est contre-indiquée avant 10 ou 11 ans, étant donné son action de sexualisation psychique et, à hautes doses, l'inhibition des cartilages de croissance. Le traitement local à la testostérone a donné de bons résultats dans ces cas.

Passé 10 à 11 ans, le traitement à la testostérone injectable est particulièrement indiqué dans les cas de féminisation marquée, bien que les phénomènes d'hyperféminisation soient assez résistants à ce traitement aussi. Le régime alimentaire, associé parfois à la benzédrine, constitue une partie importante du traitement. De toutes façons, ce traitement doit être conduit de manière à éviter l'évolution vers d'autres syndromes endocriniens.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. et 2. — Dissociation entre le développement du pénis et celui des testicules.

Fig. 3. — Corrélations entre la taille, l'âge chronologique et l'âge osseux.

Fig. 4. — Corrélation entre le développement du sinus sphénoïdal et l'âge osseux du poing.

Fig. 5. — Corrélation entre le développement du sinus sphénoïdal et la taille.

Fig. 6. — Corrélation entre l'indice pubien et les indices de sexualisation.

Fig. 7. — Corrélation entre le développement osseux et le développement intellectuel.

Fig. 8. — Corrélation entre les indices de sexualisation et le type du système nerveux.

Fig. 9. — Corrélation entre les indices de sexualisation, les notes féminoïdes et la dépendance du milieu.

Fig. 10. — Hypoplasie génitale, avec adiposité et féminisation (forme œstrogène du syndrome adiposo-génital).

Fig. 11. — Hypoplasie génitale, avec adiposité, sans féminisation (forme infantile du syndrome adiposo-génital).

Fig. 12. — Adiposité, sans hypoplasie génitale, avec féminisation.

Fig. 13. — Hypoplasie génitale, sans adiposité, avec féminisation.

Fig. 14. — Obésité trochantérienne et hypoplasie génitale, chez un enfant.

Fig. 15. — Obésité trochantérienne chez une femme adulte.

Fig. 16. — Un ancien adiposo-génital, ayant évolué vers une puberté précoce d'origine surrénale.

Fig. 17. — Un ancien adiposo-génital qui a évolué vers une forme cushingoïde.

Fig. 18. — Un ancien adiposo-génital à développement satisfaisant des gonades et féminisation.

Fig. 19. — Un ancien adiposo-génital qui, à l'âge adulte, présente un syndrome hyperœstrogène coexistant avec un hirsutisme.

Fig. 20 et 21. — Evolution vers l'obésité d'une adiposo-génitale.
Fig. 22 et 23. — Deux eunuchoïdes qui, dans leur enfance, avaient présenté un syndrome adiposo-génital.
Fig. 24 et 25. — Un adiposo-génital, avant et après quatre mois de traitement (hormone gonadotrope, thyroïde, régime alimentaire hypocalorique).

BIBLIOGRAFIE

1. Cerese Franco e Origlia Dino, Arhivio per le scienze mediche, 1949, nr. 6.
2. Decourt et Doumic J. M., Sem. Hôp., 1952.
3. Fadeeva V. K., Anal. Rom.-Sov., Seria : Pediatrie, 1952, nr. 4.
4. Guillemin J. et Michard J. P. Ann. d'endocr., 1952, t. 13, nr. 3, p. 541.
5. Langeron L., *Précis d'endocrinologie clinique,* Paris, Doin, 1944, p. 624.
6. Le Marquand H. S. a. Tozer F. H. W., *Endocrin disorders in childhood and adolescence,* Londra, Hodder a. Stongton, 1943, p. 298.
7. Marx H., *Innere Sekretion,* Berlin, Springer, 1941, p. 677.
8. Nicolaiciuk S. P., Anal. Rom.-Sov., Seria: Medicină generală, 1953, nr. 99, p. 51.
9. Nobel E., Kornfeld W., Ronald A. a. Wagner R., *Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter,* Viena, Mandrich, 1937.
10. Parhon C. I., Goldștein M. și Milcu Șt.-M., *Manual de endocrinologie,* ed. a II-a, 1937, vol. 1, p. 345.
11. — Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1941, nr. 5, p. 73.
12. — Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1941, nr. 10, p. 151.
13. — Acta endocrinologica, 1942, nr. 3, p. 133.
14. — Acta endrocrinologica, 1942, nr. 4, p. 237.
15. Pavlov I. P., *Prelegeri despre activitatea emisferelor cerebrale,* Ed. Acad. R.P.R., 1951, p. 360.
16. — *Opere alese,* București, ed. a II-a, Ed. Acad. R.P.R., p. 552.
17. Pitiș M. și Stănescu V., Studii și cercetări de endocrinologie, 1951, t. II, p. 89.
18. Pende Nicola, *Trattato di biotipologhia umana individuale e sociale,* Milano, 1939, p. 665.
19. Schutz H., Archiv f. Kinderheilk., 1941, vol. 122, caietul 3, p. 113.
20. Smolenski I., Rev. Neurol., 1952, p. 16.
21. Strokina T. V., J. vîsșei nervnoi deiatelnosti, 1951, nr. 5, p. 25.
22. Vogralik V. G., Sov. med., 1953, nr. 5, p. 21.
23. Zagorovski F. L., Sov. ped., 1951, nr. 4, p. 17.
24. Zeisel u. Pressler M., Ztschr.. f. Kinderheilk., 1953, vol. 72, p. 675.

CONTRIBUŢII LA STUDIUL MACROMASTIEI *

Studiul biologiei glandei mamare ridică probleme de un considerabil interes teoretic şi practic.

Din primul punct de vedere deoarece pentru nici un alt organ corelaţiile între dezvoltarea lui şi anumite funcţii hormonale, nu apare în mod mai evident. Aceste corelaţii rămîn încă de precizat cu privire la rolul ce revine unora sau altora dintre hormoni, mai mult sau mai puţin importanţi, ceea ce poate da loc la noi cercetări.

Din punct de vedere practic alteraţiile glandei mamare impun cercetarea unor tratamente preventive sau curative pentru tulburări ca aplazia sau hipoplazia acestui organ precum şi pentru dezvoltarea sa exagerată la fetele tinere (ceea ce constituie pentru ele şi pentru familie un motiv de serioasă îngrijorare), ca şi pentru băieţii atinşi de ginecomastie. Amintim din acelaşi punct de vedere, boala Reclus. De asemenea galactoreea în afară de sarcină sau lactaţie şi insuficienţa secreţiei lactate atunci cînd este necesară. Însemnata problemă a neoplaziilor mamare trebuie în sfîrşit să fie citată în această comunicare.

În mai multe lucrări anterioare ne-am ocupat cu studiul diferitelor tulburări ale glandelor de care vorbim.

Printre acestea macromastia merită să reţină atenţia pentru motivele deja indicate.

Vom relata în această comunicare observaţia unei fete de 16 ani. Cazul este interesant şi prin faptul că face parte dintr-o familie în care mai găsim şi alte tulburări endocrine.

E. P. este fiica unei bolnave pe care am îngrijit-o în Clinica endocrinologică pentru o hipertrofie însemnată a membrului superior drept şi a cărei observaţie va fi publicată ulterior. Tatăl este sănătos. Naşterea a fost dificilă. A fost nevoie să se aplice forcepsul.

Prima menstruaţie a apărut la 12 ani $^1/_2$, ciclul urmînd apoi regulat la fiecare 30 de zile, durata sîngerării fiind de 5 zile.

---

* În colaborare cu M. Pitiş. Publicat în Acta endocrinologica, 1943, vol. 9, nr. 1.

În antecedentele bolnavei P., copil unic la părinți, se notează rujeola la 3 luni; varicela și o dublă pneumonie la 9 luni; un icter la 4—5 ani și tuse convulsivă la 6 ani.

De 2 ani s-a observat o creștere de volum a glandelor mamare mai întîi în mod brusc, atingînd aproape volumul actual. De un an creșterea deși a continuat a fost mai puțin importantă.

Talia este de 1,52 m, iar greutatea de 63 kg. Este vorba deci de o obezitate evidentă. Tegumentele de aspect normal în genere, dar în regiunea externă a coapselor se notează striile cutanate atrofice „vergeturi".

Examenul sîngelui arată 4 571 000 hematii pe mm³. Leucocitele 8 400 dintre care: polinucleare neutrofile 65%, bazofile 0,5%, eozinofile 1%, limfocite 30%, monocite 3,5%, hemoglobina 88%. Valoarea globulară 0,97%.

Glicemia 0,91‰, calcemia 0,108‰, potasemia 0,215‰, colesterolemia 1,657‰, ureea 0,12‰ (examene efectuate de Dragomireanu).

Examenul hormonal al urinii arată prolanuria de 5 unități șoarece, iar folicunuria sub 30 unități. Deci hipofoliculinurie (Milcu).

Metabolismul bazal — 14,4%.

Examenul urinii arată: Cantitatea 730 ml (?). Densitatea 1018. Aciditatea 8,39 în HCl. Cloruri 10‰, ureea 22,95‰, acid uric 0,38‰. Absența de glucoză, albumină, acetonă, acizi și pigmenți biliari, hemoglobină. Frecvente leucocite și epitelii turtite.

Șaua turcească de formă, contururi și dimensiuni normale.

Părul capului de culoare castanie, fin, moale. Unghiile de grosime medie cu striații longitudinale și numeroase noițe. Țesutul adipos mai abundent în regiunile mamară, abdominală și la extremitățile proximale ale coapselor. Tonicitatea musculară bine păstrată ca și dezvoltarea mușchilor în general. Sistemul osos nu pare alterat.

Cu privire la glandele endocrine și în raport probabil cu hipofiza, notăm slaba dezvoltare a bărbiei și a extremităților.

Prima menstruație a apărut la 12½ ani. Tiroida de volum și consistență normală. Globii oculari fără exoftalmie sau enoftalmie. Sprîncenele cu direcție orizontală, sînt rare mai cu seamă în jumătatea lor externă. Bolnava preferă căldura. Nu există tremurături ale extremităților. Transpirația mai abundentă către extremități. Somnul bun.

Semnul Chvostek unilateral de gradul al 3-lea. Mai notăm aici, fără să voim a pune acest simptom pe seama paratiroidelor, că dinții sînt de culoare albă gălbuie și că incisivii mediani superiori sînt largi. Timusul nu este percutabil. Bolnava prezintă, precum am văzut, un oarecare grad de obezitate. Tensiunea arterială este de 12 cu 7,5 cm Hg.

Menstrele care au fost regulate pînă în ultimele 4 luni, au devenit neregulate. Glandele mamare prezintă aproximativ volumul unui cap de nou-născut, cea dreaptă fiind mai mare decît cea stîngă. Palpația indică o proporție aproximativă de 2:3 între țesutul glandular propriu-zis și cel colagen.

Glandele sînt dure, indolore, cu areola puternic pigmentată, largă (8/6 cm). Mamelonul este mic. Venele superficiale sînt dilatate formînd o rețea densă în jurul areolelor. Pilozitatea axilară și pubiană este puțin abundentă.

Nimic de notat de partea aparatului respirator, 76 pulsații pe minut. Splina percutabilă pe 5,5 cm. Ficatul pe 9 cm, fără alte particularități. Regiunea veziculei biliare nu este sensibilă.

Din punct de vedere neurologic, notăm absența reflexului oculo-cardiac, dar acest examen va trebui repetat. Cel pilomotor apare după 4 s. Dunga vasomotorie după 6 s.

este roșie intens și difuză. Nu prezintă tulburări de sensibilitate sau ale reflexelor cutanate și tendinoase.

S-au făcut acestei bolnave 30 de injecții cu epifizhormon, una pe zi, intramuscular. Greutatea a crescut cu 1,500 kg. Pe de altă parte s-au observat unele modificări ale glandelor mamare care au devenit mai puțin dure, iar congestia a scăzut în mod evident. Circumferința toracică a scăzut la nivelul lor cu 2 cm, ceea ce este destul de important. Menstruația, care trebuia să vină la 2 mai, nu apăruse încă în ziua de 8 mai cînd pacienta a fost revăzută. În ultimele două luni menstruația a venit în mod normal.

Cazul *P.* este interesant și pentru etiologia sa, această bolnavă făcînd parte dintr-o familie în care există și alte cazuri de endocrinopatii sau neuroendocrinopatii: hipertrofia membrului superior drept la mamă și în ultimul timp pigmentația feței; obezitate la sora acesteia; o vară după mamă a bolnavei *E. P.* și fratele primei suferă, pe cît se pare, de sindromul Cushing.

O altă pacientă cu macromastie era fiica unui basedowian; acesta era fratele unui bolnav cu obezitate considerabilă, a cărui observație a fost relatată de unul din noi cu dr. Lieblich.

R., 14 ani, prezintă de asemenea o macromastie de același tip ca la *P.*, deși mai puțin accentuată.

Globulele roșii 4 760 000. Leucocitele 4 500. Hemoglobina 90. Valoarea globulară 0,90.

Examenul genital arată cele ce urmează: organele genitale externe de conformație normală, cu aspect de maturitate sexuală. Vestibulul ușor violaceu cu secreție destul de abundentă apoasă. Uterul (examen rectal) la limita inferioară a normalului, totuși față de vîrsta pacientei bine dezvoltat. Zonele anexiale libere. Examenul hormonal (Milcu) arată: Hormon gonadotrop 5 Uș. %. Foliculinuria la 30 Uș. %. Hormon de luteinizare absent.

Metabolismul bazal — 10,3%.

Menstruația neregulată în primul an. Este foarte erotică. Setea pare mărită. Bea cîte 3—4 pahare de vin cu sifon la masă.

S-au prescris injecții cu epifizhormon. După un număr de 30 injecții se constată și în acest caz o reducere în consistență a glandelor mamare. În special am avut impresia că țesutul glandular și colagen au scăzut.

Într-un alt caz, o macromastie predominînd în mod evident de partea dreaptă la o fată, părea să fie în legătură cu o nevralgie intercostală bilaterală, de asemenea cu predominanță dreaptă. Nevralgia era, după cît se pare, în relație cu o veche inflamație pleurală.

Acest caz reamintește proliferările țesutului mamar în relație cu leziuni locale determinînd o congestie (arsuri) sau cu turburări nervoase: siringomielie într-un caz al lui Marinescu și Ionescu-Sisești, scleroză laterală amiotrofică într-un caz observat de noi înșine.



Care este patogenia acestor tulburări? Înainte de a relua această chestiune este necesar să arătăm pe scurt ceea ce se știe asupra dezvoltării glandei mamare în stare normală și de asemenea în ce condiții ea se dezvoltă în mod exagerat sau rămîne oprită în dezvoltare.

Ancel şi Bouin au arătat de mult că glanda mamară se dezvoltă în mod însemnat la iepuroaică cînd se practică o împerechere nefecundantă (pentru a exclude sarcina). Or, aceasta are ca efect ruperea foliculilor maturi şi formarea de corpi galbeni. Pe atunci nu se cunoştea însă acţiunea foliculinei. Astăzi se admite în genere că ultima substanţă are un rol însemnat în dezvoltarea organului de care vorbim.

Unii autori admit că foliculina dezvoltă canalele galactofore pe cîtă vreme hormonul corpului galben acinii mamari.

Dar Lacassagne a putut obţine, cu foliculină, adenoame mamare. Este de văzut dacă acestea se dezvoltă exclusiv pe seama canalelor galactofore. Pe de altă parte, alţi autori au crezut că pot afirma că injecţiile de extracte de corp galben pot determina dezvoltarea glandei mamare şi în afara foliculinei chiar la animalele castrate (Corner, Klein, Nelson şi Pfiffner). Dar Selye, Brown şi Collip cu progesteron au avut rezultate negative.

Nu pare îndoielnic că ambii hormoni menţionaţi intervin în dezvoltarea glandelor mamare. Dar partea ce revine fiecărei din ei şi condiţiile optime în care lucrează rămîn încă de precizat. Se tinde a se admite că progesteronul completează acţiunea foliculinei, lucrînd după ce ultima a intervenit într-o anumită măsură. Într-un caz recent, la o bolnavă cu insuficienţă ovariană, am prescris un tratament foliculinic urmat de unul cu proluton. După sfaturile soţului său care credea că bolnava n-a înţeles bine cum trebuie procedat, s-au făcut, însă 6 injecţii alternative (3 din fiecare) din cei doi hormoni. Pacienta ne-a atras atenţia în mod spontan că după acest tratament a observat o tumefacţie dureroasă a glandelor mamare.

Dar pe lîngă acestea şi alte glande, hipofiza şi epifiza, de asemenea glanda tiroidă intervin ca excitatoare sau inhibitoare ale dezvoltării mamelelor. Notăm că metabolismul bazal era scăzut în cele două cazuri ce am relatat aici. Rolul hormonilor gonadotropi A şi B se exercită prin intermediul ovarelor şi uneori al testiculelor (?) în ginecomastie.

Dar, după unii autori hipofiza ar secreta în cursul sarcinii un hormon ce influenţează pe cont propriu dezvoltarea glandei mamare şi la animalele castrate (Lévis, Turner şi Gomez). Este de văzut dacă în anumite condiţii hipofiza n-ar secreta acelaşi hormon şi în afară de sarcină deşi aceşti autori au obţinut rezultate negative.

Oricum ar fi unele tumori ale hipofizei se însoţesc de dezvoltarea exagerată a glandelor mamare sau de ginecomastie. Epifiza ar părea, a priori, să exercite o acţiune inhibitoare şi poate că lucrurile se petrec astfel. Cazurile lui Askanazy şi Nicolai par a pleda pentru o acţiune inhibitoare asupra glandelor mamare, acestea dezvoltîndu-se în mod precoce în cazurile de hipoplazie a epifizei. Dar era vorba de cazuri cu alteraţii psihice şi cerebrale în genere. În cazul de macromastie dezvoltată în mod precoce la o bolnavă cu tulburări psihice de tipul encefalitei şi cu o oprire în dezvoltarea psihică, relatat de Constanţa Parhon-

Ştefănescu, Ep. Tomorug, care a făcut necropsia cazului, afirmă a fi găsit o epifiză mult redusă de volum. Din nenorocire secţiunile microscopice ce ni s-au arătat nu interesau glanda întreagă ceea ce impune unele rezerve asupra volumului ei iniţial. Pe aceste secţiuni nu am avut impresia unei alteraţii evidente în sensul reducerii funcţionale. Adăugăm că într-unul din ovarele acesteia exista o luteinizare evidentă pe seama glandei tecale. Poate deci în acest caz progesteronul a fost secretat în mod exagerat.

Dar într-o comunicare anterioară şi ţinînd seama de rolul hipofizei în dezvoltarea mamară ne-am întrebat dacă epifiza considerată adeseori ca antagonistă hipofizei n-ar stimula acelaşi organ.

La o copilă cu acondroplazie şi într-un caz de idioţie mongoloidă tratate cu epifizhormon am observat o dezvoltare precoce a glandelor mamare, ceea ce ar părea să confirme ipoteza precedentă. Dar evident trebuie să ne întrebăm dacă în realitate, factori intrinseci, ce rămîn încă de cercetat, nu au condiţionat această dezvoltare în mod independent de o acţiune stimulantă a epifizei şi chiar cu toată existenţa posibilă a unei acţiuni moderatoare a acesteia. In cele două cazuri relatate, şi în care am aplicat tratamentul epifizar, acţiunea acestuia nu a părut îndoielnică. Dar evident cercetările vor trebui să fie continuate pe o scară mult mai întinsă.

Rolul altor organe: ficat (amintim aici ginecomastia unor cirotici), pancreas, suprarenale, rămîn de asemenea de cercetat. Pende crede, şi pare să fie astfel, că ultimele organe (corticala) stimulează dezvoltarea glandei mamare.

In timpul sarcinii pe lîngă acţiunea combinată a progesteronului şi foliculinei este de cercetat rolul posibil al hormonilor gonadotropi şi al altor hormoni.

Din punct de vedere patologic găsim o dezvoltare exagerată a glandelor mamare şi în unele tumori ovariene şi orhitice. Tot astfel în alte alteraţii endocrine, în encefalite (E. Derevici, Constanţa Parhon-Ştefănescu), idioţie de natură nedeterminată (Parhon, Urechia şi Popea, Serghie şi Toporescu), idioţie mongoloidă, ca în cazul mai sus-citat.

Revenind la cazurile observate de noi problema patogenică rămîne destul de obscură.

Examenul hormonal al urinii ne-a arătat în aceste cazuri mai de grabă o reducere a eliminării foliculinei. (La o bolnavă cu sindromul Cushing, soră cu una din bolnavele noastre, prezentînd o macromastie cu mai mult ţesut adipos, foliculina se elimină în mare cantitate).

Evident eliminarea foliculinică nu trebuie, apriori, să meargă în mod paralel cu cantitatea secretată şi utilizată de organism.

Amintim că în anumite condiţii s-a putut stabili un antagonism între foliculină şi progesteron şi că în această ordine de idei Courrier a găsit că o unitate de foliculină poate neutraliza cel puţin o cantitate

de 40 ori mai mare (în greutate) de progesteron, în ceea ce priveşte acţiunea acesteia din urmă asupra mucoasei uterine a iepuroaicei.

Pe de altă parte, acelaşi autor împreună cu Cohen-Solal, injectînd un amestec de foliculină o parte şi progesteron 200—400 părţi, a observat că acţiunea foliculinei asupra vaginului este împiedicată.

Aceste constatări pun problema indicaţiei tratamentului cu hormonul corpului galben în ipoteza că macromastia ar fi datorită unui exces de secreţie foliculinică sau din contra a indicaţiei foliculinei în ipoteza pe cît se pare mai verosimilă a unui exces de secreţie de progesteron.

Rolul progesteronului trebuie de asemenea luat în consideraţie mai ales dacă se va confirma posibilitatea de a determina hipertrofia glandei mamare la animale castrate, întrebuinţînd numai această substanţă. Cazul observat de Constanţa Parhon-Ştefănescu, în care exista luteinizarea unui ovar, pledează în favoarea rolului acestui hormon.

Dar noi cercetări vor trebui făcute şi din acest punct de vedere. Va trebui să se studieze în mod paralel şi dezvoltarea uterului. De asemenea, trebuie să ne întrebăm dacă centrii vegetativi de la baza creierului cu rolul lor endocrin şi nervos (Gaupp, Roussy şi Mosinger, Joas da Oliveira de Silva), în acelaşi timp, nu ar putea interveni.

Oricum ar fi, problema rămîne încă cu multe necunoscute şi cercetări noi sînt absolut necesare pentru a fi lămurite.

Problema terapeuticii este din cele mai dificile, precum reiese din obscuritatea patogeniei.

Ar trebui făcut un tratament preventiv imediat ce se remarcă o tendinţă spre creşterea exagerată a glandei mamare. Dar care ar fi acest tratament şi în ce măsură el ar fi aplicabil şi la cazurile mai înaintate ?

Am văzut că la *E. P.* şi la *R.* injecţiile de epifizhormon au dat un anumit rezultat. La o fată de 8 ani, cu glandele mamare asemănătoare cu cele de la 15—16 ani, acelaşi tratament a părut după observaţiile mamei să oprească creşterea glandei.

Poate tratamentul retrohipofizar ar fi de asemenea indicat. Oricum ar fi, este locul să ne întrebăm în ce măsură structuri histologice rezultînd din dezvoltarea exagerată a ţesutului colagen sînt încă în stare să regreseze. Poate ar fi locul de întrebuinţat pentru aceasta şi anumiţi fermenţi proteolitici.

Tratamentele fizioterapice trebuie, de asemenea, privite cu multă rezervă, cel radioterapic între altele.

Poate că un astfel de tratament ar fi în stare să determine apariţia mai apropiată sau mai tradivă a cancerului pe un ţesut destul de predispus pentru aceasta.

Tratamentul chirurgical este mutilant, cînd nu este vorba de chirurgie estetică. Pe de altă parte şi extirparea glandelor mamare a fost urmată uneori de tulburări endocrine (mixedemul în cazul unui ginecomast).

К ИЗУЧЕНИЮ МАКРОМАСТИИ

РЕЗЮМЕ

Авторы приводят историю болезни молодой женщины, у которой наблюдалось весьма выраженное увеличение молочных желез, главным образом с правой стороны.

У матери этой больиой отмечалась гипертрофия верхней конечности с той же стороны, а также различные расстройства, вероятно, эндокринного происхождения.

У сестры больной наблюдается ожирение и низкий рост, а ее дочь страдает сиидромом Иценко-Кушинга. По-видимому, та же болезнь наблюдается и у ее сына.

Лечение инъекциями эпифизарного экстракта вызвало уменьшение объема гипертрофированных молочных желез и устранение гиперемни.

В другом случае макромастии, отмечавшейся у 14-летней девочки, фолликулинурия находилась на нижней границе нормы. Парэнтеральное лечение эпифизарным гормоном привело к улучшению и у этой больной.

Авторы обсуждают патогенез макромастии, роль яичниковых гормонов (фолликулина и прогестерона), значение мозгового придатка, шишковидной железы, печени, щитовидной железы и нервной системы, подчеркивая недостаточность даниых в этих вопросах и выдвигают проблемы, требующие своего разрешения.

В работе обсуждается также терапия макромастии и подчеркивается опасность применения некоторых видов лечения.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA MACROMASTIE

RÉSUMÉ

Les auteurs relatent l'observation d'une jeune fille qui présente une augmentation importante des glandes mammaires, avec prédominance du côté droit.

La mère de cette malade accuse une hypertrophie du membre supérieur droit ainsi que certains troubles d'origine probablement endocrine.

Sa sœur est obèse et de petite taille, la fille de cette dernière étant atteinte d'un syndrome de Cushing et, à ce qu'il semble, son fils aussi.

Un traitement à l'extrait d'épiphyse, en injections, a déterminé une diminution du volume des glandes hypertrophiées et en a calmé la congestion.

Dans une seconde observation de macromastie, chez une fillette de 14 ans, la folliculinurie était à la limite inférieure du normal.

Les auteurs discutent la pathogénie de la macromastie, le rôle des deux hormones ovariennes (folliculine et progestérone), celui de l'hypophyse, de l'épiphyse, de la thyroïde, du foie, du système nerveux; ils relèvent les incertitudes qui persistent dans les connaissances à ce sujet et les problèmes qui se posent et qui attendent encore une solution.

Ils discutent également la thérapeutique de la macromastie, indiquant à cette occasion le danger de certains traitements.

PULBEREA RETROHIPOFIZARĂ ÎN OBSTETRICĂ. CONSIDERAŢII TEORETICE ŞI CAZURI CLINICE

ACŢIUNEA PULBERII RETROHIPOFIZARE PE CALE NAZALĂ *

Rolul hipofizei în dezvoltarea şi menţinerea individului este neîndoielnic. Acest organ nu este mai puţin important din punct de vedere al perpetuării speciei.

Hormonii gonadotropi, prin maturizarea foliculilor şi apoi prin formarea de corpi galbeni, fac cu putinţă fecundarea şi nidarea oului şi dezvoltarea embrionului şi a fătului. Acesta din urmă ajuns la termen, un alt hormon, secretat de data aceasta de lobul posterior, hormonul ocitocic, pare că intervine pentru a determina contracţiile uterine şi naşterea.

Din consideraţiile de mai sus reiese că o substanţă extrasă din lobul posterior posedă o acţiune remarcabilă asupra contractilităţii uterului gravid. De la Hoffbauer, ea este întrebuinţată pe o scară mare în obstetrică, mai ales în cazurile de inerţie uterină.

Dar această terapeutică nu este totdeauna lipsită de efecte nocive. În anumite cazuri s-au observat spasme uterine foarte pronunţate, care au dus la moartea fătului, sau la ruptură uterină.

Tratamentul poate fi considerat relativ dificil de aplicat şi uneori orb şi prea violent. Trebuie să ne gîndim deci la prevenirea acestor inconveniente şi să facem, terapeutica retrohipofizară mai maleabilă, să-i eliminăm efectele nocive şi s-o apropiem cît mai cu putinţă, de condiţiile fiziologice.

La aceasta ne-am gîndit, apriori, atunci cînd am recurs la tratamentul pe cale endonazală, cu pulbere retrohipofizară. Am administrat-o pe această cale, pornind de la efectele opoterapiei în diabetul insipid. În această boală, preparatele retrohipofizare s-au dovedit de o mare eficacitate.

Am recurs mai întîi la injecţii, a căror efect s-a dovedit incontestabil. Dar acest tratament nu pare a fi cel mai bun. Uneori injecţiile

* Publicat în Bull. mem. Sect, endocr., 1937, nr. 2.

sînt urmate de paloarea feței, de o senzație de greutate în cap etc. Pe de altă parte, efectul nu durează decît cîteva ore. Pentru a obține un efect mai durabli, trebuie repetate injecțiile de mai multe ori, în cursul zilei, ceea ce este incomod.

S-a putut chiar observa, în urma injecțiilor, o puternică retenție hidrică, care a mers pînă la producerea de edeme. Pentru a preîntîmpina aceste neajunsuri, s-a recurs la întrebuințarea pulberii retrohipofizare, pe cale nazală. Acest tratament este mai ales întrebuințat de noi, de cîțiva ani, în diabetul insipid. Doza recomandată, cele mai adeseori este de 3—5 cg, de 3 sau 4 ori pe zi. Dar, la nevoie, se poate repeta doza mai des și chiar la fiecare oră, avînd grijă, în aceste cazuri, de a recurge la doze mici, de aproape 3 cg sau chiar mai puțin.

Cu acest tratament am putut observa în cele 12 ore ale zilei, micșorarea poliuriei de la mai mult de 10 litri, la mai puțin de un litru și jumătate (cantitatea se mărește din nou în timpul nopții, dacă nu se întrebuințează nici un tratament, fără însă a fi așa de mare, încît să împiedice, în mod important, somnul bolnavilor).

Am crezut că același tratament, cu toate foloasele sale față de cel cu injecții, trebuie întrebuințat, în toate cazurile unde o terapeutică retrohipofizară, relativ intensă, trebuie recomandată [1]. Șt.-M. Milcu a preparat, după o tehnică specială, o pulbere retrohipofizară, care s-a dovedit foarte activă în diabetul insipid.

Am vrut să experimentăm aceeași pulbere, în obstetrică.

Nissim, Davidescu și Atanasiu-Vergu au efectuat această experiență, care a avut loc în clinica obstetricală, condusă de profesorul N. Gheorghiu, care și-a dat consimțămîntul și s-a interesat de cercetările noastre. Mulțumesc acestor colegi pentru ajutorul lor prețios și pentru colaborarea lor asiduă [2].

PULBEREA DE RETROHIPOFIZĂ ÎN OBSTETRICĂ*

Întrebuințarea extractului de hipofiză în obstetrică nu este de dată recentă. În diferite cazuri de distocie și de afecțiuni ale sarcinii, precum și la naștere, medicii întrebuințează, pe o scară destul de întinsă, extractele de hipofiză, care se găsesc în comerț sub diferite denumiri:

[1]) Tratamentul retrohipofizar acționează de asemenea pe cale bucală, însă efectul este mult mai slab.

[2]) Această notă era deja redactată, ca și aceea a colaboratorilor noștri, cînd într-un articol al profesorului E. M. K. Geiling (Baltimore), am găsit că aplicarea în obstetrică a terapeuticii retrohipofizare, pe cale nazală, a fost deja făcută. Autorul afirmă că *pituitrina* a fost uneori utilizată pentru declanșarea contracțiilor uterine, de exemplu, sub formă de aplicare intranazală etc. Mai departe, el adaugă că aplicarea intranazală produce deseori efecte, în cazurile de inerție uterină primitivă sau secundară, prin determinarea de contracții uterine suficiente. Observăm că el vorbește de pituitrină și nu de pudră retrohipofizară. Resorbția acesteia din urmă credem noi că trebuie să aibă loc, într-un mod progresiv și să se apropie cît mai mult de condițiile fiziologice.

* În colaborare cu L. Nissim, Grigore Davidescu și Em. Atanasiu-Vergu. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1937, nr. 3.

pituitrină, pituglandol, retropituină, uteroton, postiobină, glanduiteină etc.

Acum un sfert de veac, întrebuinţarea acestui mijloc terapeutic a fost primit cu un entuziasm uşor de înţeles, căci promitea rezolvarea multor greutăţi, atît de temute ale naşterii.

Utilizarea extractelor de hipofiză a fost făcută, pe o scară atît de mare, încît studiul lor reprezintă azi capitole întregi de terapeutică, intitulate : terapie hipofizară.

Am putea spune, fără exagerare, că s-a uzat şi abuzat de acest produs endocrin.

Este întrebuinţat în caz de inerţie uterină în timpul travaliului, atît în perioada dilatării cît şi a expulziei ; este de asemenea întrebuinţat în caz de inerţie postpartum şi în perioada de expulzie a placentei, în hemoragiile primitive şi secundare postpartum ; de asemenea, în timpul naşterii, în caz de atonie vezicală, în tulburări de involuţie uterină ; în infecţia puerperală ; în cazul cînd vrem să provocăm travaliul la termen sau aproape de termen etc.

Se uzează şi se abuzează într-o atît de mare măsură de extractul retrohipofizar, că o serie întreagă de foi de observaţii clinice au fost publicate, constatînd tetanizări ale uterului, de natură să împiedice complet contracţia uterină ; asfixii ale fătului datorite unei distocii mecanice sau unui proces toxic ; se citează cazuri de eclampsie în timpul travaliului, la hipertensive şi albuminurice, după injecţia extractului ; în sfîrşit, numeroşi obstetricieni au semnalat cazuri de rupturi ale uterului, în timpul travaliului. În Franţa şi în alte ţări, legea interzice altor persoane, în afara medicului obstetrician, întrebuinţarea extractului retrohipofizar în obstetrică, interzicîndu-l mai ales moaşelor, surorilor de caritate etc.

Este sigur că o cauză a acestor accidente este faptul că problema nu este încă destul de adîncită.

Nu cunoaştem calea cea mai bună pentru a-l administra : intramuscular, intravenos, direct în musculatura uterină etc. ; şi mai ales nu ştim doza necesară în raport cu constituţia, cu boala tratată şi momentul aplicării.

Aceste accidente, care nu puteau fi prevăzute la început, au determinat o atitudine rezervată a obstetricienilor, dintre care unii au renunţat complet la întrebuinţarea acestui medicament, care este, în principiu, de o utilitate incontestabilă. Datoria oamenilor de ştiinţă este să nu dea înapoi în faţa obstacolelor, care sînt inerente administrării oricărui medicament sau tratament şi să caute, din contra, să adîncească problema, folosindu-se avantajele şi micşorînd sau suprimînd inconvenientele.

Unul din noi a propus în obstetrică, acolo unde altă dată se întrebuinţa extractul de hipofiză injectabil, utilizarea pulberii de retrohipofiză introdusă pe cale endonazală. Autorul îşi sprijină această idee pe argumentul că, la diabetul insipid, prizarea pulberii de retrohipofiză a dat rezultate mai bune decît injecţiile. Pe de altă parte, crede că întrebuinţarea pulberii, în doze mici, de 5 la 3 cg sau chiar mai puţin şi

în timpul util, se apropie mai mult de starea fiziologică; cît despre utilizarea mucoasei nazale, aceasta pare a fi calea cea mai eficace şi superioară tuturor celorlalte, căci pătrunderea hormonului se face nu numai pe calea indirectă, prin trecerea medicamentului în circulaţia generală, dar şi pe cale directă, de-a lungul sistemului limfatic, care uneşte mucoasa pituitară cu nucleii bazali. De altminteri, această cale directă este urmată de anumiţi agenţi patogeni, în producerea anumitor boli, ca de pildă encefalita letargică.

N. Gheorghiu a primit propunerea noastră, de a încerca acest tratament în clinica sa.

Am întrebuinţat o pulbere de hipofiză posterioară, obţinută după o tehnică specială, de Şt.-M. Milcu.

Tehnica întrebuinţată de noi a fost de a pulveriza preparatul pe mucoasa nazală, cu ajutorul unei pompe, care are avantajul apreciabil că nu se pierde decît o infimă parte a fiecărei doze. Avem grijă să ne convingem că femeia nu suferă de nici o afecţiune nazală ca: rinită, ozenă. Recomandăm de asemenea femeii ca în prealabil, să-şi sufle bine nasul.

Prezentăm observaţiile efectuate asupra a 14 parturiente.

1. Nr. 652. *Inerţie uterină în perioada expulziei.* Femeia *Z. I.* Prima naştere, 24 de ani, intrată la 3.III.1937. Antecedente fiziologice: menstruaţie la 13 ani, normală; scarlatină în copilărie.

Sarcină în termen. Ora 11,50: dilatare completă a orificiului uterin, inerţie uterină în a 2-a perioadă. Prizare de pulbere de retrohipofiză 0,03 cg: la 11,50, la 12, la 12,10.

Naşte la 12,25 un copil viu, 3000 g. A doua perioadă a durat 33 min.

2. Nr. 747. *Prezentare pelvină. Inerţie uterină în perioada de expulzie. M. S.,* A XII-a naştere, intrată 10.III. 1937. Sarcină la termen.

9,50: orificiu uterin complet dilatat, prezentare pelvină, inerţie în a 2-a perioadă.

9,50: pulbere de retrohipofiză 0,05 cg. Naşte la 9,55 (făt viu, 3100 g).

3. Nr. 785. *Accelerarea probei travaliului. G. M.,* A II-a naştere. Intrată la 17.III. 1937. La ora 10 temperatură: 37°,6; prezentare craniană O.I.S.A.; lichid scurs de 6 ore, colul contractat, craniu deflectat, contracţii uterine slabe, rare, neregulate. Pulbere de retrohipofiză: 0,03 cg la 10,5; la 10,15.

La 10,30: contracţii rapide, regulate puternice, colul şters, dilataţie, de 3 cm.

Craniu fetal mare, deflectat neangajat, diametru util 8,5 cm.

Semne de suferinţă a fătului: lichid verzui, bătăi slabe ale cordului fetal.

Operaţie cezariană.

4. Nr. 779. *Inerţie uterină în perioada dilatării I. I.,* A V-a naştere, 37 de ani, 17.III.1937; ora 9: sarcină în termen, col şters, orificiu dilatat, membrane intacte, lipsă de contracţii. Pulbere de retrohipofiză: 0,03 cg la 9,5; 9,20.

9,30: contracţii rapide şi puternice, membranele se rup. La 9,35 naşte un copil viu, 3000 g (Durata perioadei de expulzie 30 minute).

5. Nr. 787. *Intensificarea şi regularizarea contracţiilor uterine. M. D.,* Prima naştere, 26 de ani, 17.III.1937; ora 21,50: col şters, dilataţie de 1,5 cm.

La 18.III.1937, la ora 10 dilataţie 1,5 cm, contracţii slabe, rare, neregulate.

La ora 10,15: pulbere de retrohipofiză, 0,03 cg, după 8 minute contracţii puternice, rapide, regulate şi în intervalul dintre contracţii, o stare de hipertonie uterină.

La ora 10,30: pulbere de retrohipofiză 0,03 cg; la ora 10,45: dilatare de 3 cm.

6. Nr. 787. *Accelerarea naşterii, într-un caz de distocie prin circulare ale cordonului ombilical. M. D.* Prima naştere, 26 de ani, 19.III.1937; ora 9,25: dilataţie completă, lichid scurs de 4 ore, craniu în excavaţie, de 4 ore, lichid tulbure, bătăi slabe ale cordului fetal, contracţii slabe, neregulate, rare. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, o priză la interval de 5—10 min.

Contracţii bune, naşte la ora 10,30. Circulara cordonului ombilical strînsă în jurul trunchiului şi a umărului drept; fătul asfixiat de mucozităţi aflate în aparatul respirator, este destul de uşor reanimat.

7. Nr. 816. *Accelerarea expulziei: sarcină de 5 luni, avort iminent. Z. L.* Prima sarcină, 22 de ani, 19.III.1937; la ora 16, în a 5-a lună de sarcină, avort iminent: col şters, orificiu dilatat 3 cm, lipsă de contracţii. La ora 22, aceeaşi stare. Priză de pulbere de retrohipofiză: 0,03 cg. Expulzie la ora 23.

8. Nr. 763. *Accelerarea travaliului într-un caz de infecţie amniotică incipientă. A. I.*, A II-a naştere, 23 de ani, 14.III.1937; ora 10,25 sarcină la termen, O.I.S.A., lichid scurs de 16 ore, col contractat, lipsă de dureri de la ora 10; 37°,2. Pulbere de retrohipofiză: 0,03 cg, 12 prize, la interval de 5—10 minute de la ora 10,35 la ora 12. La ora 12 încep contracţiile uterine, rapide, puternice, regulate.

Naşte, la ora 14,25, copil viu, de 3700 g. Durata întregului travaliu: 2 ore 45 minute.

9. Nr. 764. *Inerţie uterină în perioada de expulzie. Infecţie amniotică. M. E.* Prima naştere, 23 de ani, 14.III.1937; ora 21: sarcină la termen, lichid scurs de 19 ore, dilataţie completă a orificiului uterin, 38°, inerţie uterină în a 2-a perioadă. Pulbere de retrohipofiză: 0,03 cg, la ora 21,10. Contracţii puternice la ora 21,14. La 21,30, naşte un copil viu, 3200 g.

10. Nr. 739. *Inerţie uterină în perioada de expulzie. E. Z.*, A VI-a naştere, 36 de ani, 4.III.1937; ora 16,35: sarcină la termen, lichid scurs de 36 ore, orificiu uterin complet dilatat, craniu fetal, aplicat, la strîmtoarea superioară, contracţii rare, neregulate, neeficiente, slabe. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, 5 prize la intervale de 5, 10, 15 minute (de la ora 16,53 la ora 18,55). După ora 18,55, contracţii frecvente, regulate, puternice, craniul începe să iasă. La ora 19,15 naşte un copil viu, 3500 g.

11. Nr. 741. *Inerţie uterină în perioada de dilataţie, a expulziei şi în postpartum. I. P.*, 31 de ani, a III-a naştere, 11.III.1937; ora 18: sarcină la termen, lichid scurs, col contractat, contracţii slabe, neregulate. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, 4 prize, la intervale de 10—20 minute. Contracţii puternice, regulate, la interval de 4 minute.

La ora 21, contracţii slăbite. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, 5 prize la intervale de 20—30 minute (de la ora 21,30 la ora 23,10). Contracţii foarte puternice. Naşte la ora 0,20, în ziua de 12.III.1937, un copil viu de 3800 g.

Durata travaliului: 4 ore, 30 minute. La ora 0,45, după un control uterin, pierde sînge, uter hipoton. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, 3 prize, la interval de 5 minute (0,50—1,5). Uter contractat, nu mai pierde sînge.

12. Nr. 740. *Efect nul. D. C.* A VI-a sarcină, 25 de ani, 11.III.1937. Antecedente: 5 avorturi provocate.

La ora 21: a 6-a lună de sarcină, avort iminent, mici pierderi de sînge, lichid scurs de 2 ore, lipsă de contracţii de 5 ore. Pulbere de retrohipofiză 0,05 cg, o priză la 10—20 minute (de la ora 21,10 la ora 23,50). Efect nul: lipsă de contracţii. Femeia expulzează spontan, după 2 zile.

13. Nr. 793. *Inerție uterină în perioada de expulzie. A. A.*, Prima naștere, 25 de ani, 21.III.1937; ora 16: sarcină la termen, lichid scurs de 5 ore, dilatație completă a orificiului uterin, contracții slabe, neregulate, rare, fără efect, craniul coborît în excavație, nu se vede în timpul contracțiilor. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg, 3 prize la interval de 5 minute (de la ora 16,15 la ora 16,25). Contracții puternice. Naște la ora 16,50 copil viu, 3600 g.

14. Nr. 830. *Sarcină gemelară. Ambii feți, în prezentație pelvină. Inerție uterină în perioada de expulzie. V. R.*, Prima naștere, 28 de ani, 23.III.1937; ora 17,35. A 7-a lună de sarcină, gemeni, prezentație pelvină, lichid scurs de 20 ore, tulbure, feți morți, dilatație completă a orificiului uterin, contracții slabe, rare, fără efect. Pulbere de retrohipofiză 0,03 cg la ora 17,45 și 17,50. Naște la ora 18,15.

Am socotit interesant să redau aceste observații pentru a dovedi că pulberea de retrohipofiză pe cale endonazală are o acțiune cel puțin egală cu extractul de hipofiză, introdus pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Credem că accidentele observate în obstetrică, în urma întrebuințării extractelor injectabile, vor fi suprimate prin metoda preconizată de unul din noi.

Histerograma obținută în cazul nr. 5 are o importanță capitală. Ea dovedește clar că, întrebuințarea pulberii de retrohipofiză, întărește și regularizează contracțiile uterine; punct capital în mersul normal al travaliului.

În a 12-a observație, efectul a fost nul. Însă, vom observa că era o sarcină în a 6-a lună. Era vorba, probabil, în acest caz, de acțiunea corpului galben, care făcea musculatura uterină puțin sensibilă la acțiunea retrohipofizei.

Desigur, n-am întrebuințat această metodă decît la un număr relativ restrîns de cazuri, dintre cele care cereau un tratament hipofizar; însă, aceste 14 cazuri ne permit să sperăm că cercetările ulterioare vor confirma ipoteza noastră că această cale de administrare, la care se adaugă posibilitatea de a întrebuința mici cantități de pulbere, repetate într-un interval de timp, prelungit, va îmbogăți arsenalul terapeutic al obstetricii, permițînd evitarea inconvenientelor care au fost observate pînă în prezent.

ПРИМЕНЕНИЕ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА В ВИДЕ ПОРОШКА В АКУШЕРСТВЕ
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Аналогично эффекту, получаемому при несахарном диабете, автор считает, что интраназальное введение порошка задней доли гипофиза является предпочтительным в опотерапии, примеияемой в акушерской практике.

Проводившееся таким образом лечение оказалось весьма эффективным, более оправданным с физиологической точки зрения и, следовательно, с меньшим числом побочных реакций.

Это тем более важно, что парэнтеральное введение задней доли гипофиза приводит довольно часто к различным вторичным реакциям.

Приводится 14 случаев патологии беременности, при которых применялся этот вид лечения. У 13 больных отмечалось усиление и нормализация маточных сокращений. Не наблюдалось никаких побочных явлений или несчастных случаев.

LA POUDRE D'HYPOPHYSE (LOBE POSTÉRIEUR) EN OBSTÉTRIQUE. CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES ET OBSERVATIONS CLINIQUES

RÉSUMÉ

Par analogie avec les effets obtenus dans le diabète insipide, l'auteur considère que l'administration de la poudre d'hypophyse (lobe postérieur) par voie nasale est aussi préférable dans les applications obstétricales de ce traitement opothérapique.

Le traitement appliqué par cette voie est très efficace, plus physiologique, donc plus à l'abri des accidents.

Ceci est d'autant plus important que l'on a souvent signalé des accidents au cours des traitements au lobe postérieur d'hypophyse, en administration parentérale.

L'auteur expose 14 cas de dystocies, où cette thérapeutique a été appliquée. 13 fois, on a pu constater un renforcement et une régularisation des contractions utérines et l'on n'a relevé ni incidents, ni accidents.

II. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA EPIFIZEI

BIOLOGIA ŞI PATOLOGIA EPIFIZEI

EPIFIZA DIN PUNCT DE VEDERE ENDOCRINOLOGIC *

In ciuda lucrărilor, destul de numeroase consacrate acestui organ mic, semnificaţia fiziologică şi importanţa sa în patologie sînt încă destul de discutate.

Autorii nu sînt încă de acord asupra problemei fundamentale a existenţei sindroamelor endocrine epifizare sau cu alte cuvinte a consecinţelor absenţei sau excesului de funcţie al glandei pineale, a cărei natură glandulară este în general recunoscută.

Trebuie să mărturisim că am împărtăşit multă vreme scepticismul a numeroşi autori în ceea ce priveşte existenţa sindroamelor epifizare admisă de alţi autori.

Cu toate acestea, cercetări histologice întreprinse cu Fastlich, mai ales asupra epifizei alienaţilor, ne-au dus la concluzia că este vorba de o glandă cu secreţie internă funcţionînd în tot timpul vieţii individului.

Dar mai ales o observaţie anatomo-clinică pe care am avut ocazia s-o studiem cu Şt.-M. Milcu ne-a atras atenţia asupra valorii endocrinologice a epifizei, asupra existenţei sindroamelor endocrine epifizare şi asupra simptomatologiei particulare a sindroamelor anepifizare şi a celor opuse hiperepifizare.

Cazul despre care vorbim era impresionant prin coexistenţa sindromului de „macrogenitosomie precoce“ cu o tumoră dezvoltată pe seama epifizei pe care o distrusese complet, ceea ce s-a constatat de altfel şi în alte observaţii.

Cazul acesta nu era însă concludent deoarece neoplasmul invadase şi centrii nervoşi.

Insă observaţia aceasta ne-a inspirat cercetări experimentale care sînt, ca rezultate, concordante, în ceea ce au esenţial cu ale altor autori şi care completează sau confirmă unele date clinice. Aceasta ne pare suficient pentru a putea afirma că epifiza are o destul de mare impor-

---

*) Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 7—8.

tanţă endocrinologică şi că absenţa sau hiperfuncţia ei pot determina sindroame caracteristice.

Vom trece repede asupra unor fapte privind istoricul cunoaşterii acestui organ şi asupra a numeroase detalii morfologice (macro- şi microscopice) pentru a insista îndeosebi asupra faptelor din care reiese importanţa lui endocrinologică, existenţa sindroamelor epifizare, efectele opoterapiei cu acest organ, corelaţiile glandei pineale cu alte glande cu secreţie internă. Vom indica de asemenea rezultatul propriilor noastre cercetări şi concluziile care decurg ca şi cele care ne pare că rezultă din ansamblul lucrărilor asupra acestei probleme.

CÎTEVA NOŢIUNI MORFOLOGICE

Epifiza este un organ mic în greutate de aproximativ 15,6 cg la adult şi a cărui formă mai mult sau mai puţin variabilă a fost comparată cu a unui con de brad de unde numele de *conarium* care i s-a mai dat.

Este situată deasupra epitalamusului între tuberculii cvadrigemeni anteriori. Acestei situaţii îşi datoreşte numele de epifiză, opus celui al glandei endocraniene hipotalamice, hipofiza. Acest organ care se mai numeşte şi glanda pineală este fixat printr-un înveliş de pia mater dar este mai ales în strînse conexiuni cu centrii nervoşi prin fascicule de fibre care o leagă de aceştia.

Aceste fascicule constituie pedunculii anteriori mijlocii şi inferiori ai epifizei.

Calvet dă din acest punct de vedere următoarea descriere :

Primii, frîul organului *(habenae habenulae)* se desfac din unghiurile lamei superioare, cu bază pineală, merg orizontal în afară şi se juxtapun ganglionilor habenulei trecînd pe lîngă talamus şi se amestecă cu pilierii anteriori ai trigonului pentru a ajunge cu ei pînă la substanţa cenuşie a bazei creierului.

Pedunculii posteriori sau inferiori coboară înaintea comisurii albe posterioare şi se pierd pe faţa internă a ventriculilor spre a se termina în talamus.

Pedunculii mijlocii ieşiţi din lama superioară a bazei au un traiect aproape analog.

HISTOLOGIE

Epifiza este un organ constituit dintr-o capsulă conjunctivă periferică din care pleacă septuri ce împart organul într-un mare număr de loji ce comunică între ele şi conţin elementele proprii organului.

Este vorba de celule de aspect epiteloid cu protoplasma puţin cromofilă, mai mult sau mai puţin granuloasă, conţinînd un nucleu cu un nucleol.

Mai mulţi autori ca Dimitrova, Krabbe, Pastori, von Volkmann, Berlinger au descris incluzii nucleare care trec apoi în citoplasmă reprezen-

tind un proces de secreţie. Berlinger a constatat acest fenomen la copii de la 8 la 14 ani. Lazló a observat aceste incluzii, de la 5 ani şi fenomenul s-ar produce şi mai tîrziu spre a deveni rar dincolo de 50 ani. Nu constată diferenţe de sex din acest punct de vedere.

Pentru Laignet-Lavastine, prezenţa acestor incluzii este un semn de hiperactivitate a celulelor epifizare.

Dar Calvet nu admite, pentru moment cel puţin, existenţa acestui proces de secreţie nucleară, în epifiză. Lazló nu a observat, la cal şi la porc, incluzii în nucleii celulelor epifizare.

Nucleii sînt ei înşişi mai mici şi de culoare mai închisă, în anumite celule, mai veziculoşi şi mai clari în altele.

Centrosomul se observă de asemenea, în celulele epifizare, înconjurat adesea, dacă nu totdeauna, de cîteva granulaţii.

Calvet insistă de asemenea asupra prezenţei, în aceleaşi celule, a aparatului mitocondrial şi a vacuomului.

În afară de acest tip celular, propriu organului, se mai găsesc numeroase celule nevroglice, cu prelungiri lungi şi mai puţin numeroase, cu prelungiri scurte, precum şi o reţea fină de fibre, care merg împreună cu cele ale ţesutului conjunctiv, insinuîndu-se între celule.

Microglia nu pare a fi reprezentată, decît în mică măsură.

Fibre nevroglice tangenţiale şi radiare, învăluie periferia organului, care vine în contact cu capsula conjunctivă şi se continuă cu cele din interiorul glandei. Plăci nevroglice de ţesut densificat se observă de asemenea în anumite zone ale organului, iar degenerarea lor pare a fi la originea unor anumite formaţii chistice.

În afară de aceasta, se mai găsesc şi celule bogate în pigment galben sau verde brun, precum şi mastocite, iar cîteodată celule care amintesc plasmatocitele.

Urechia şi Gălăşescu au descris, în vecinătatea vaselor, celule rotunde sau ovalare, cu granulaţii acidofile (celule eozinofile), cărora Biondi le atribuie o origine conjunctivă.

De asemenea, se observă, la adulţi mai ales, celule cu granulaţii lipoidice. Prezenţa acestor celule pare a fi mai ales în legătură cu fenomenele de îmbătrînire a organului, cu toate că Polvani crede că se găsesc două categorii de asemenea celule, unele din ele avînd un rol important în funcţia organului.

Quast (1931) insistă asupra prezenţei pigmentului (melanină) în cromatofore tipice, în ţesutul interstiţial al epifizei.

Aspectul histologic al epifizei, nu lasă nici o îndoială, astfel, cum am mai relatat într-o comunicare făcută cu Fastlich, că este vorba de un organ, care funcţionează în tot timpul existenţei individului. Nici Lazló n-a observat, la animalele în vîrstă, semne de involuţie.

Adăugăm că glanda pineală conţine adesea formaţiuni chistice (aproape în 30 % din cazuri, după afirmaţiile lui Mondolfo). Laignet-Lavastine crede că aceste formaţiuni se realizează în mod diferit, unele reprezentînd diverticuli ale cavităţii ventriculare, altele rezultînd din lichefierea ţesutului.

Concreţii calcare, cel mai adesea de formă rotunjită, cîteodată cu stratificaţie evidentă, se observă de asemenea deosebit de frecvent. Mondolfo apreciază că sînt prezente în 66% din cazuri. Frecvenţa lor ar fi mai mare la indivizii slabi, fără legătură cu sexul. Aceste formaţiuni predomină la indivizii în vîrstă, dar ele pot fi observate chiar şi la copii. Cantitatea lor este adesea destul de importantă, pentru a se observa o opacificare corespunzătoare, pe radiografiile craniene.

Anumiţi autori au descris, în glanda pineală, şi fibre musculare, precum şi celule nervoase. Prezenţa lor ar fi constantă la maimuţe, nu şi la om. Laignet-Lavastine nu le-a observat decît o singură dată şi, în acest caz el crede că era vorba probabil de o tulburare în dezvoltarea organului. Engel contestă de asemenea prezenţa lor.

Le-am căutat în zadar pe 30 de epifize, examinate de noi, din acest punct de vedere. Dar este adevărat că n-am practicat secţiuni, în serie. Pastori a observat o singură celulă nervoasă tipică, pe aproape 100 de epifize umane examinate.

Organul conţine, în schimb, fibre nervoase studiate de un mare număr de autori.

Ele sînt, în acelaşi timp, de natură simpatică şi de natură centrală. Ultimele constituie, în special, două căi, prima talamo-habenulo-pineală, iar a doua mezencefalo-pineală. Fibrele primei căi se îndreaptă spre zona centrală a parenchimului pineal, pe cînd calea mezencefalică spre zona periferică. Dar, o zonă intermediară primeşte în acelaşi timp fibre, care provin din ambele căi.

Molfino, după care cităm această distribuţie nervoasă, afirmă că, concreţiile calcare, foarte frecvente în comisura „habenulelor", întrerup uneori cu desăvîrşire calea nervoasă talamo-habenulară ceea ce, după părerea lui, ar avea o influenţă defavorabilă asupra întregului organ.

Fibrele simpatice au originea, afirmă acelaşi autor, într-un ganglion propriu, situat constant la polul dorsal al epifizei, de unde pleacă *nervus conari* a cărui fibre merg în pereţii venei magna şi a afluenţilor săi.

Pines (1927) admite şi el pentru epifiză o dublă inervaţie, pe de o parte, din centrii nervoşi care trimit prin tija epifizară numeroase fibre ce provin din *taenia thalami* şi din ganglionul habenulei. Fibrele formează o fascie compactă care pătrunde în comisura interhabenulară.

Comisura posterioară dă de asemenea fibre tijei epifizare. Aceste fibre formează un plex bogat printre celulele pineale.

Pe de altă parte, prin vasele pînzei coroidiene, pătrund în organ fibre, care par să aparţină ganglionului cervical superior. Aceste fibre ar fi vasomotorii.

Adăugăm, că epifiza este cu siguranţă o glandă neuro-endocrină, a cărei funcţii, trebuie să fie în legături strînse cu cele ale hipofizei şi ale plexurilor coroide. Aceste trei organe sînt în foarte strînse raporturi cu centrii vegetativi, care se găsesc în proximitatea celui de-al 3-lea ventricul şi în genere a canalului ependimar.

Roussy şi Mosinger au căutat, să adîncească, studiul acestui „complex epitalamo-epifizar".

Reproducem concluziile importantei lor lucrări :

1. Există între epifiză şi epitalamus corelaţii analoage cu cele care leagă hipofiza şi hipotalamusul (plexuri neuroglandulare epitalamo-epifizar şi hipotalamo-hipofizar). Pe de o parte, epifiza are o funcţie neurocrină, pe de altă parte, epitalamusul conţine principalii centrii excito-secreatori ai epifizei (fasciculul epitalamo-epifizar, corespunzător fasciculului hipotalamo-hipofizar).

2. Centrii excito-secretori ai epifizei sînt multiplii şi se eşalonează pe un teritoriu vast, care se întinde de la telencefal şi ventriculii laterali, pînă la acoperişul celui de-al 4-lea ventricul. Această inervaţie bogată arată importanţa ce trebuie atribuită acestei glande.

3. La epifiză, ajung impulsuri care provin de la ansamblul ventriculilor cerebrali. Epifiza apare astfel ca o glandă, care reacţionează intens faţă de modificările lichidului cefalorahidian, avînd, precum se pare, un rol de reglare cefalorahidiană.

4. Ca şi hipofiza, epifiza este sub influenţa palidostriatului şi a impulsurilor senzitive şi senzoriale multiple. Astfel, mecanismul de neuroreglare epifizară nu este mai puţin complex ca cel al hipofizei şi comportă exitaţii neuro-vegetative şi neuro-somatice (cerebrospinale).

5. Hipotalamusul conţine nu numai centrii excito-secretori ai hipofizei, dar intervine de asemenea, ca zonă preoptică, în funcţia epifizară.

6. Epitalamusul constituie nu numai un centru excito-secretor al epifizei, dar este legat prin fibre epitalamo-ventriculare, de sistemul vegetativ preventricular al hipotalamusului, care trimite fibre hipofizei.

7. Există corelaţii foarte intime, între complexul neuroglandular epitalamo-hipofizar. Aceste corelaţii histofiziologice sînt de două tipuri : *a)* corelaţii intercentrale între centrii excito-secretori ai epifizei şi cei ai hipofizei ; *b)* corelaţii hormono-neurale, datorite neurocriniei şi hidrencefalocriniei hipofizare şi epifizare.

8. Existenţa acestor corelaţii permite o interpretare corectă a sindroamelor epifizare şi pot avea ca consecinţă reacţii hipotalamo-hipofizare, nu numai printr-o simplă acţiune mecanică, dar chiar şi prin mecanisme corelative.

9. Intimitatea corelaţiilor epifizo-hipofizare ne permite să considerăm că epifiza intervine, sinergic sau antagonist, în anumite sau în toate funcţiile, a căror reglare este asigurată de hipofiză.

10. Mecanismele de acţiune a epifizei sînt analoage cu cele ale hipofizei şi se manifestă histiofiziologic, prin fenomene de hemocrinie (acţiune hormonală directă), de neurocrinie şi de hidrencefalocrinie (efect neurohormonal central).

11. Această nouă serie de cercetări arată rolul important jucat în sistemul neuro-endocrin, de diencefal, care cuprinde, în afară de centrii vegetativi superiori ai hipotalamusului, două importante complexe neuroglandulare ; acestea cuprind căi aferente multiple, atît neuro-vegetative cît şi neuro-somatice, a căror elemente glandulare influenţează prin neurocrinie, răspîutia cea mai importantă somato-vegetativă a organismului.

Trebuie adăugat că, printre aceste elemente glandulare, unele sînt de origine ectodermică digestivă (lobul anterior al hipofizei), pe cînd cele-

lalte sînt de origine neuroectodermică (lob posterior al hipofizei, glandă pineală).

Este izbitor faptul că, în această regiune, înşişi centrii neuro-vegetativi au suferit o diferenţiere glandulară (neurocrinie).

În sfîrşit, ependimul arată aceeaşi tendinţă şi formează astfel organul ependimar ventricular al hipotalamului şi organul subcomisural care, în urma cercetărilor noastre, prezintă, în special la cîine, un aspect endocrin indiscutabil.

Toate aceste fapte pun bine în evidenţă importanţa considerabilă a sistemului neuro-endocrin al diencefalului.

12. Văzut în totalitatea lui, acest sistem joacă, prin produsele sale de secreţie care imbibă nevraxul, un rol neurostimulant sau neurotrofic, de prim plan. Această funcţie poate fi explicată în mare parte, credem noi, prin evoluţia filogenetică a sistemului : hipofiza s-a dezvoltat în contact imediat cu sacul vascular al teleosteenilor, organ senzitiv vegetativ, care înregistrează presiunile cefalorahidiene şi vasculare, pe cînd epifiza s-a dezvoltat în contact imediat cu un organ senzitiv neuro-somatic : ochiul pineal.

Totul s-a petrecut ca şi cum organele senzitivo-senzoriale, care transmit nevraxului impulsurile primite pe cale nervoasă, au făcut loc unor organe glandulare, parţial sau total neuro-ectodermice, transmiţînd nevraxului multiplele impulsuri primite (vegetative şi somatice), în mare parte cel puţin, pe cale hormonală. Şi fenomenul devine astfel o adevărată transmitere umorală a excitaţiilor nervoase.

Organul subcomisural are aceeaşi evoluţie. Acest organ înregistrează, prin fasciculul Reissmer, (care traversează nevraxul în întregime pentru a insera în musculatura posterioară) excitaţiile neuro-somatice. Organul subcomisural este în acelaşi timp, din punct de vedere histofiziologic, o glandă endocrină.

În aceeaşi ordine de idei, sinusul carotidian, la rîndul său constituie un organ senzorio-vegetativ şi glandular.

Astfel, studiul sistemului neuro-endocrin al diencefalului ajută înţelegerea întregului sistem neuro-endocrin şi pune într-o lumină nouă, problema transmiterii umorale a excitaţiilor nervoase.

13. Funcţia melanogenetică, regăsită la nivelul epifizei, confirmă noţiunile asupra raporturilor între această funcţie şi neurocrinie, semnalată de noi în mai multe rînduri.

14. Ca şi hipotalamusul, epitalamusul intervine în acelaşi timp, în funcţiile neuro-vegetative şi în funcţiile motorii primitive (fascicul retroreflex).

15. Natura neuro-vegetativă parţială a epitalamusului dovedeşte că trebuie să fie abandonată legea anatomo-fiziologică, după care sistemul neuro-vegetativ central se localizează în jurul şanţului His. Ea trebuie înlocuită prin următoarea lege : sistemul neuro-vegetativ are tendinţă a se dezvolta în contact cu toate formaţiile ependimare.

16. Centrii excito-secretori ai epifizei constituie un nou segment al parasimpaticului cranian, la fel ca şi centrii excito-secretori ai lobilor posterior şi intermediar ai hipofizei.

17. Epifiza primeşte, ca şi hipofiza, o inervaţie simpatică (contingent cervico-epifizar) şi parasimpatică.

În ceea ce priveşte *circulaţia* epifizei, ramurile arteriale care o deservesc vin din arterele coroidiene posterioare şi mijlocii, ramuri ale cerebralei posterioare. Venulele epifizare se varsă în vena plexurilor coroide şi în vena Galion.

Cutore mai admite şi existenţa spaţiilor limfatice în pereţii conjunctivi ai organului, iar Löwy a reuşit prin injectarea cu cerneală de China, să demonstreze existenţa de limfatice în epifiză.

Trebuie semnalată, lucrarea lui E. V. Corneliac (1935).

Aceşti autori sînt dispuşi să admită un mecanism circulator de echilibru între cele două organe şi labirint, în virtutea căruia hiperemia hipofizei şi a labirintului, ar merge mînă în mînă cu anemia epifizei şi invers. (I. Dragomir). Sfinctere situate, în anumite locuri, ar asigura acest echilibru.

Problema merită osteneala de a fi urmărită şi controlată. Este uşor de înţeles importanţa sa din punct de vedere al corelaţiilor hipofizo-epifizare.

Dezvoltarea epifizei are loc prin formarea unui mugure gol, ce apare pe acoperişul creierului intermediar şi pe seama căruia se formează apoi tubi de asemenea goi şi îmbrăcaţi cu un epiteliu cilindric. Celulele proliferează şi transformă aceşti tubi în cordoane solide alcătuite din elemente rotunde sau poliedrice. Vase pătrund în organul cu pereţi conjunctivi ieşiţi din meninge şi dirijează cordoanele epiteloide, dînd glandei aspectul ei definitiv.

Să mai adăugăm că, după Tourneaux, care ne-a dat descrierea de mai sus, apariţia epifizei umane are loc cam la a cincea săptămînă a vieţei embrionare, ceea ce este important de reţinut, căci aceasta pare să indice că funcţia acestui organ începe destul de timpuriu, în cursul vieţei embrionare. Intervine el oare şi în dezvoltarea creierului, în colaborare cu hipofiza şi cu plexurile coroide ?

Pentru mai multe detalii, asupra dezvoltării glandei pineale, se poate consulta lucrarea lui Calvet, precum şi *Traité d'embryologie* al lui Brachet (1935).

În ceea ce priveşte evoluţia ulterioară, după Orlandi, epifiza prezintă, în primele luni ale vieţii extrauterine, o structură compactă şi uniformă. Delimitarea cuiburilor celulare începe aproximativ cam în a 5-a lună, devenind bine distinctă în cursul celui de-al 2-lea an.

Impregnaţia argentică arată la început (1—2 luni) teritorii clare şi obscure. În aceste din urmă, celulele sînt mai dense. La naştere, zonele obscure predomină, însă mai tîrziu ele devin din ce în ce mai rare, pentru a dispare către a 8-a lună. Totuşi, se poate observa uneori zone de culoare închisă, chiar după al 5-lea an.

Nucleii zonelor clare sînt mai puţin argentofili decît cele ale zonelor obscure.

Mai tîrziu, celulele, la început sărace în protoplasmă, se îmbogățesc și se constată apariția unor fibrile la periferia celulei, precum și formarea de prelungiri la polul opus celui care conține nucleul. Către sfîrșitul primului an, aproape toate celulele pineale posedă prelungiri. Lîngă celule unipolare se văd apărînd celule bi- și pluripolare.

Autorul este de părere că celulele pineale, în ceea ce privește natura lor, sînt celule nervoase. Ele posedă o evoluție analogă cu cea a neuroblastelor.

Pentru acest punct de vedere pledează faptul că celulele pineale dispar acolo unde nevroglia proliferează și că metoda de impregnare argentică a lui Schultze nu impregnează nevroglia, dar impregnează celulele pineale și prelungirile lor. După Orlandi, este vorba deci de elemente de natură nervoasă, însă cu evoluție specială.

Anatomia comparată a epifizei este destul de interesantă de studiat, ca toate problemele de endocrinologie zoologică. Dar nu putem intra aici în amănunte.

Menționăm numai că greutatea și volumul relativ al acestui organ variază după diferitele specii. De mică importanță la șobolan, de pildă, glanda este relativ mult mai dezvoltată ca la găină, ceea ce, după Engel poate explica rezultatul unor anumite cercetări experimentale.

CÎTEVA NOȚIUNI DESPRE CHIMIA EPIFIZEI

Glanda pineală conține, desigur, elementele constitutive al oricărui țesut viu, fără ca noi să cunoaștem, din acest punct de vedere, ceea ce îi este caracteristic.

Engel crede că a putut prepara din epifiză un extract cu acțiune antigonadotropă, deshidratînd organul cu acetonă și macerînd pulberea într-o soluție alcalină.

Extractele acide sînt inactive. Substanța nu este de natură proteică, căci extractele desalbuminizate nu pierd mult din activitatea lor. Substanța este, în afară de asta, termostabilă.

O epifiză umană conține 20—60 unități antigonadotrope, o asemenea unitate fiind cantitatea ce se opune acțiunii unei unități de substanță gonadotropă. Într-un mic număr de cazuri, această substanță a putut fi detectată și în sînge, în rinichi și în splină.

După Glück și Biskind (1935), cantitatea de vitamina C din acest organ sporește la începutul dezvoltărei, pentru a se micșora apoi în cursul existenței.

Fenger și Roux au găsit că epifiza conține acid fosforic, calciu, magneziu, sodiu și bismut.

Vorbind de influența elementelor din acest organ asupra creșterii. Calvet se întreabă dacă nu cumva aceste substanțe n-ar influența direct înălțimea individului, mai degrabă decît un presupus hormon. Amintește că Brouha și Simmonet au putut izola foliculina din glanda pineală.

SINDROAME A- ŞI HIPOPINEALE

Studiul sindroamelor epifiziare a contribuit desigur, în cea mai mare măsură, să pună în evidenţă rolul epifizei în organism.

Cu toată rezerva unor anumiţi autori, credem că existenţa unor asemenea sindroame este greu de contestat.

Epifiza prezintă structura unui organ glandular care funcţionează, se pare, toată viaţa, de la vîrsta embrionară pînă la bătrîneţe.

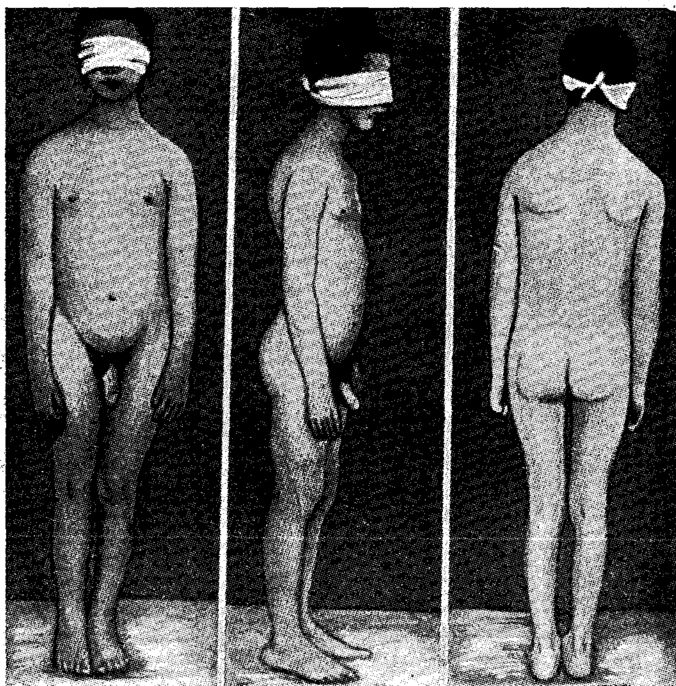


Fig. 1

De la prima observaţie a lui Oğle, urmată de cele ale lui Oestreich şi Slavik (1899), Neumann (1900—1901), Marburg (1908—1910), Frankl-Hochwart (1910—1914), Pellizzi (1910), Raymond şi Claude (1910), Nicolaï (1914), Krabbe (1920), Askanazy şi Brack (1920), Minvielle (1920), Lereboullet (1922), Schmalz (1925), Klippel-Mathieu-Pierre Weil, Wirth, Maillot, Brizard, Brochet, cunoaştem sindromul căruia Pellizzi i-a dat numele de *macrogenitosomie precoce,* pe care şi Berblinger l-a desemnat sub numele de proteleioză (deosebit de ateleioză sau infantilism).

Copiii — băieţi în genere — cresc repede, astfel că talia ajunge să depăşească într-un mod apreciabil (6—27 cm) pe cea a copiilor normali de aceeaşi vîrstă. În acelaşi timp, organele genitale se dezvoltă mult, putînd atinge dimensiunile observate la adulţi, ceea ce contrastează mult cu vîrsta bolnavilor.

Astfel, în cazul lui Krabbe, era vorba de un sugar de 10 luni. Bolnavul lui Oestreich, Slavyk şi Heubner, băiat de 4 ani şi jumătate avea un penis de 9 cm, iar la acel al lui Frankl Hochwart, cam de aceeaşi vîrstă, penisul era de 7 cm. În observaţia relatată de noi, cu Milcu, era vorba de un copil de 8 ani, cu o talie de 143 cm în loc de 123 cm.

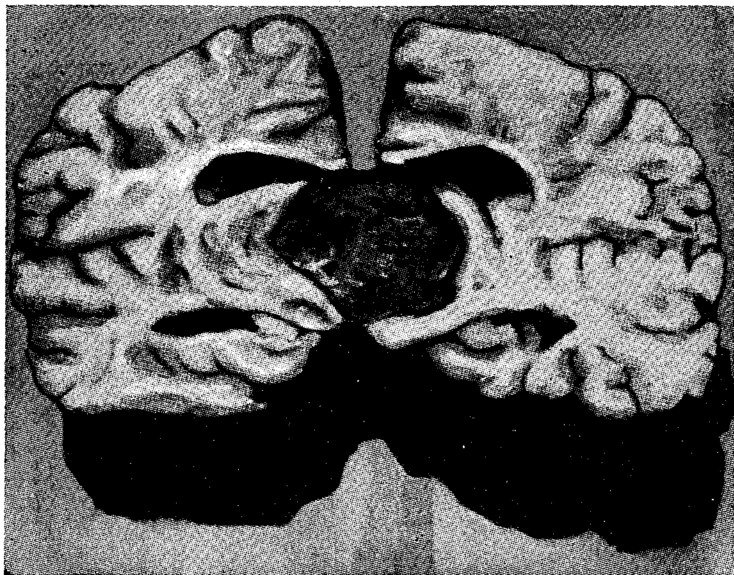


Fig. 2

Nu se observă totdeauna un paralelism strict între dezvoltarea penisului şi acela al testiculelor.

Apar erecţii, poluţii, masturbaţie şi, în lichidul ejaculat, se pot observa spermatozoizi normali.

Berblinger a observat şi dezvoltarea anormală a prostatei şi veziculelor seminale. Instinctul sexual, în sensul strict al cuvîntului, nu pare a se trezi în acelaşi timp cu dezvoltarea şi cu intrarea în funcţie a organelor genitale. Dar, cei mai mulţi dintre aceşti bolnavi n-au supravieţuit destul, pentru a permite o concluzie precisă, din acest punct de vedere.

Părul apare la pubis, la subţiori şi chiar pe buza superioară, pe bărbie şi pe faţă. Se observă îngroşarea vocii.

Cartilajele de creştere se osifică precoce, ceea ce face ca aceşti copii, a căror creştere precoce se face armonios (ca la normali în epoca prepuberală), să rămînă mai degrabă scunzi. Dar acest fenomen nu se observă frecvent, deoarece supravieţuirea, o perioadă mai îndelungată, este rară. Observaţia lui Deshayes şi Pacaud este un asemenea exemplu.

Dentiţia nu pare a urma o evoluţie accelerată.

Chiar dezvoltarea psihică poate fi mai rapidă, iar dacă acest fapt nu se observă mai frecvent, cauza trebuie căutată în leziunile cerebrale coexistente (tumori, encefalită).

Bolnava lui Frankl-Hochwart (5 ani) discuta despre nemurirea sufletului. Aceeaşi dezvoltare psihică precoce şi în cazurile lui Oestreich, Slawyk şi Heubner, (1898), precum şi în acela a lui Bienstock (1926).

S-a insistat de asemenea asupra figurii gînditoare a acestor bolnavi, care aminteşte figura adulţilor.

Am amintit că sindromul se observă mai ales la băieţi.

În adevăr, nu cunoaştem decît observaţia lui Askanazy şi Brack referitoare la o fetiţă de 10 ani, atinsă de pubertate precoce, exprimată mai ales prin dezvoltarea glandelor mamare şi a cărui epifiză era foarte redusă; la această observaţie mai este de adăugat una similară a lui Nicolaï. Să notăm aci că, în cazul lui Oestreich şi Slawyk (băiat de 4 ani), exista o ginecomastie cu secreţie, destul de abundentă de colostru.

La examenul anatomo-patologic al acestor cazuri, s-a observat de obicei o tumoare distructivă a epifizei. Cele mai adeseori este vorba de sarcoame sau de teratoame.

În cazuri rare, este vorba de leziuni de tip hipoplazic ale epifizei. Am citat deja cazurile lui Askenazy şi Brack, ca şi al lui Nicolaï.

La rîndul său, Kup a relatat observaţia unui individ, decedat în urma unui accident şi care prezenta o hipertrofie a testiculelor cu hipoplazia epifizei. Hipofiza era sediul unui adenom eozinofil şi a unui chist cu conţinut coloid. Dar, în acest caz, nu era vorba de pubertate precoce, cu toate că hipertrofia testiculară constituie un semn de macrogenitosomie.

Acelaşi autor a observat că femeile cu barbă au în genere glande pineale mici.

A observat (1925) de asemenea un caz de îmbătrînire precoce la un bărbat de 25 de ani, a cărui epifiză era distrusă de un chist. Acest caz ar putea dovedi că, alteraţiile destructive ale epifizei pot precipita evoluţia, dar şi involuţia individului. Însă, pînă în prezent, acest caz a rămas izolat.

Am văzut observaţia lui Kup cu privire la micile dimensiuni ale epifizei, la femeile cu barbă.

În aceeaşi ordine de idei să cităm observaţia lui Dietrich (1930). Era vorba de o bolnavă decedată, în stare de caşexie, în urma unor stricturi cicatriceale ale esofagului şi pilorului. Impresionantă în acest caz, era pilozitatea de tip masculin şi foarte accentuată. Organele genitale erau mici, însă complet dezvoltate.

Epifiza avea volumul unui vîrf de ac, fiind constituită dintr-o substanţă nevroglică fundamentală, cu concreţii şi formaţii chistice.

Numai în tijă, s-au găsit mici grămezi de celule pineale, considerate de autor ca un ţesut pineal accesoriu.

Însă, nu toate tumorile epifizei, apărute în copilărie, se însoţesc în mod obligatoriu de pubertate precoce.

În statistica lui Laurie (1931), din 21 de cazuri, de tumori ale epifizei numai 3 au prezentat pubertate precoce.

Pe de altă parte, nu toate cazurile de pubertate precoce sînt întovărășite de tumori ale glandei pineale. Dovada unor asemenea leziuni sînt simptomele de tumoare intracraniană în genere, cefalee, vărsături, stază papilară, apoi simptome de localizare în regiunea tuberculilor cvadrigemeni sau în vecinătatea lor ca : tulburări ale reflexelor pupilare la lumină și la acomodare, mioză sau midriază, paralizii ale mișcărilor de asociație a globilor oculari, mai ales a privirii în sus, paralizii parțiale a mușchilor oculari, strabism, diplopie, nistagmus, tremurături, tulburările diadocokineziei, diabetul insipid sau zaharat și în perioada terminală, pierderi de urină și de fecale, tulburări de termogeneză.

Tumorile creierului mijlociu, fără atingere directă a epifizei pot da un sindrom asemănător.

Wieland (1927) este de părere că tabloul macrogenitosomiei precoce este același, indiferent dacă tumoarea atinge glandele genitale, glandele suprarenale sau epifiza.

În cazul observat de el însuși, era vorba de un carcinom pornit din regiunea infundibulară, care a atins dimensiunile unui ou de găină și a invadat nu numai pe al 3-lea ventricul, dar și pe cei laterali. Hipofiza și epifiza nu erau atinse. (Cu toate acestea avea și poliurie). Schmalz (1929) a relatat o observație analogă.

La Marquand, Horrax și Bailey, Dod, Wirth relatează cazuri de pubertate precoce, asociate unor tumori ale creierului mijlociu.

Wirth a relatat, de asemenea, un caz de pubertate precoce, la un copil de 7 ani, apărut în urma unei encefalite. Bolnavul avea și obezitate localizată, mai ales, în regiunile mamare și la șolduri.

În anumite cazuri, ca în acel al lui Heilmann și Richard, o tumoare pornită din alt organ (în acest caz, plexul coroid) interesa, în același timp, și epifiza și nucleii bazali. Era vorba, aci de un copil de 12 ani, cu pubertate precoce.

Aceste cazuri trebuie, apropiate de cazurile de pubertate precoce, legate de leziuni encefalitice a mezencefalului (Thomas și Schlaffer ; von Economo).

La noi, Marinescu și Butu, Parhon și Tomorug au relatat de asemenea cazuri de pubertate precoce la băieți, atinși de encefalită. Constanța Parhon-Ștefănescu și Elena Derevici au publicat observații analoge, la fete.

Kvint (1929) observă un caz de macrogenitosomie consecutiv poliomielitei. Krabbe (1929), Cornil și Kissel (1930) au descris cazuri de scleroză cerebrală tuberoasă, cu pubertate precoce. Cazul ultimilor doi autori, este al unui băiat de 13 ani, a cărui pubertate a început să se manifeste de la 4 ani. Bolnavul avea penisul și scrotul foarte dezvoltat, însă testiculul stîng nu era mărit și nu se coborîse complet, iar cel drept era criptorhid.

O formă specială de pubertate precoce se observă în anumite cazuri de tumori corticosuprarenale. Asemenea cazuri se observă mai ales la fete. Micile bolnave prezintă, uneori, semne de pseudohermafroditism a organelor genitale, pilozitate, obezitate mai mult sau mai puțin importantă și dezvoltare marcată a musculaturii.

Se poate observa la ambele sexe o pubertate precoce, legată de tumori primitive ale glandelor genitale.

În literatura medicală, se găsesc 4 cazuri asemănătoare la băieți cu tumori testiculare (Saccki, Morean, Rowland, Nicholson și Parks-Weber Sutterland).

La fete, tumorile, care au originea în granuloasă, dau pubertăți precoce de tip feminin, însă arenoblastoamele determină virilizarea.

După părerea noastră, există cazuri de pubertate precoce, dacă nu și de macrogenitosomie, prin hiperfuncție hipofizară (exces sau precocitate de secreție a hormonului gonadotrop). Acestea sînt cazurile descrise de noi cu Constanța Parhon-Ștefănescu și ulterior cu Șt.-M. Milcu, sub titlul de nanism hiperhipofizar, spre deosebire de nanismul, cu sau fără infantilism hipofizar.

În sfîrșit, se pot observa cazuri de pubertate precoce de tip familial, constituționale.

Asemenea observații au fost relatate de Zondek, Le Marquand, Baner, Orel, Bodd, Rush, Bilderbach, Slocum și Roger. În cazurile lui Orel, 2 frați erau atinși de pubertate precoce. În cazul lui Bodd o fetiță a fost menstruată, la vîrsta de un an. La 8 ani, a născut un copil, care și ei a dat semne de pubertate precoce.

În observațiile ultimilor patru autori, tatăl și doi din copii săi au fost atinși de macrogenitosomie precoce. În altă familie aceiași autori au notat cinci cazuri, în cursul a patru generații.

Ei presupun că în asemenea cazuri, celulele germinative ar putea, grație unui factor congenital, să fie stimulate, de cantități mai mici de hormoni decît de obicei, de unde și pubertatea precoce cu macrogenitosomie.

Astfel, după cum se vede, ajungem la pubertatea precoce și, după cît se pare, și la macrogenitosomie, pe căi diferite și trebuie să ne întrebăm, prin ce mecanism, tumorile epifizei realizează sindromul macrogenitosomiei precoce ?

Prima idee ce ne apare ca probabilă, este aceea a suprimării unei secreții interne a acestui organ. Malburg, Berlinger, Calvet și alți autori admit această a- sau hipoepifizie, iar noi susținem această părere.

Dar alți autori, bazați mai ales pe faptul că, cele mai multe din tumorile glandei pineale nu sînt întovărășite de acest sindrom, care poate fi întîlnit și în alte leziuni mezencefalice, care lasă, cel puțin în aparență, epifiza intactă, au crezut că pot pune la îndoială sau chiar să conteste rolul apinealismului.

Cităm aici, numele lui Lhérmitte, Henyer, Martel și Claire Vogt.

Askenazy, pe de altă parte, a emis părerea că tumorile epifizei activează prin acțiunea stimulentă a celulelor neoplazice a teratoamelor, dezvoltarea genitală și creșterea. Însă, nu toate tumorile epifizare, însoțite de macrogenitosomie, sînt de această natură. În asemenea cazuri, sarcoamele sînt chiar predominante.

Se poate răspunde, la obiecțiile ridicate față de a- sau hipoepifizie că, pentru realizarea macrogenitosomiei, trebuie ca țesutul epifizar să fie complet sau aproape complet distrus, trebuie ca starea celorlalte glande

endocrine să fie favorabilă apariţiei sindromului, ca distrugerea epifizei să fi survenit la o anumită vîrstă, favorabilă unei dezvoltări genitale excesive, trebuie ca, în sfîrşit, anumite tumori, dezvoltate pe seama ţesutului epifizar însuşi să nu fie însoţite de sindromul de care vorbim sau să determine, mai degrabă, un sindrom de ordin opus.

În cazul lui Altmann (1930), la un copil decedat cu simptome de tumoare cerebrală, dar fără semne clinice de interesare a glandei pineale, aceasta din urmă era sediul unei tumori dermoide, însă se constatau şi resturi importante de ţesut glandular.

Pentru a avea aşadar o soluţie mai sigură a problemei, a trebuit să ne adresăm experimentării, în speţă, epifizectomiei.

Această ultimă operaţie, practicată de mai mulţi autori, a dat rezultate variabile, dar trebuie să constatăm că, în cele mai multe cazuri, un sindrom de anepifizie experimentală a putut fi realizat.

Boesne şi Exner au încercat primele pinealectomii (1920) asupra iepurilor de casă tineri, iar Biedl asupra unor cîini adulţi. Nici unul din aceşti autori n-au obţinut rezultate pozitive.

Dar, începînd cu Foa (1922) diferiţi alţi autori au obţinut rezultate experimentale foarte interesante.

Mi s-a părut folositor să grupăm experienţele, ţinînd seama de clasa, specia şi vîrsta animalelor.

EPIFIZECTOMIA LA MAMIFERE

Foa, care începuse cu păsările, a continuat cercetările sale asupra şobolanilor şi asupra şoarecilor de sex masculin.

Acest autor a observat dezvoltarea importantă a glandelor genitale iar talia animalelor nu pare să fi fost mult influenţată. Sarteschi a observat mărirea testiculelor la iepuri de casă, la cîini şi la motani.

Zofa, Clemente, Izava, Lohok, au obţinut rezultate analoge la şobolanii de ambele sexe. Lohok, extirpînd în acelaşi timp epifiza şi testiculii, n-a observat nici o modificare. El a observat, în afară de aceasta, că animalele epifizectomizate prezintă o hipertrofie a hipofizei cu creşterea eozinofilelor şi cu scăderea bazofilelor.

Clemente a observat că şi fetuşii animalelor epifizectomizate se dezvoltă mai rapid decît cei ai părinţilor normali. Este suficient ca masculul să fie epifizectomizat, pe cînd dacă femela este operată, rezultatul este nul.

Horrax a observat de asemenea accelerarea spermatogenezei la şobolani şi la cobai.

Hoffmann a observat şi mărirea veziculelor seminale.

Remarcăm că Köhlmer şi Loewy, la şobolani impuberi, operaţi prin termocauterizarea glandei, n-au obţinut rezultate.

Dandy, Sklower, Badelscher au avut de asemenea rezultate negative

Deusel a extirpat, de curînd, glanda pineală la berbeci tineri, din care 1 au supravieţuit. Testiculele lor erau tot atît de mari ca cele ale berbecilor normali sau chiar mai voluminoase. Însă animalele au suferit o oprire în dezvoltarea somatică, au devenit fricoase, lîna s-a micşorat,

coarnele au crescut foarte încet, şi chiar au căzut la doi din ei. Grăsimea era aproape absentă, copitele s-au dezvoltat prost. S-a observat că temperatura corpului a crescut cu un grad. Dificultatea operaţiei, precum şi numărul mic al animalelor care au supravieţuit, ne impun rezerve, atunci cînd este vorba de concluzii.

Să notăm cu toate acestea că epiglandolul Roche a corectat efectele intervenţiei, în ceea ce priveşte dezvoltarea coarnelor şi a grăsimii

PINEALECTOMIA LA PĂSĂRI

Foa (1912) a publicat primele rezultate referitoare la epifizectomia la păsări. El a operat pui de 3—5 săptămîni. Rezultatele au fost negative la femele. Cocoşii tineri operaţi au arătat o dezvoltare mult mai rapidă a caracterelor lor sexuale secundare (mai ales creasta), care au fost mult mai dezvoltate decît la martori. Cîntecul caracteristic al masculului a apărut mai devreme, testiculele erau mai voluminoase şi s-a observat hipertrofia glandei interstiţiale, precum şi a tubilor seminiferi.

Izawa a confirmat aceste rezultate. A avut de asemenea un rezultat pozitiv, la o femelă.

Este curios de remarcat că Cristea Grigoriu a obţinut dimpotrivă o încetinire în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

Dintr-o comunicare orală, reiese că operaţiile sale par a fi fost mai complete, prin distrugerea a două formaţii ce se observă la nivelul epifizei. Cercetările sale par a se apropia de acelea care au avut de scop de a urmări efectele alteraţiilor cerebrale şi care au dus la rezultate analoge.

EPIFIZECTOMIA LA BATRACIENI

Adler (1914) distruge epifiza, cu ajutorul termocauterului, la 550 de mormoloci.

Numai 9 au supravieţuit operaţiei, timp de cîteva săptămîni. Nu s-a observat nici un efect. E. R. Hoskins şi Margaret Hoskins au arătat apoi că, distrugerea completă a glandei, cu supravieţuirea animalelor este foarte dificilă, iar distrugererea incompletă este urmată de o regenerare rapidă a organului.

Din totalitatea rezultatelor obţinute la diferite specii rezultă că : *cele mai adeseori s-a reuşit obţinerea la mamifere şi la păsări, a unui sindrom de anepifizie, care se suprapune destul de bine sindromului observat la om şi cunoscut, în genere, sub numele de „macrogenitosomie precoce“.*

SINDROAME HIPEREPIFIZARE, CLINICE ŞI EXPERIMENTALE

După ce am stabilit existenţa sindroamelor a- sau hipoepifizare, este logic să ne întrebăm dacă există şi sindroame hiperepifizare ?

În genere, se poate afirma că, ori de cîte ori se întîlneşte în clinică un sindrom endocrin hipo- sau hiperfuncţional, este aproape sigur că

se întîlneşte un sindrom funcţional de ordin opus şi am văzut mai sus, ca sindromul macrogenitosomiei poate fi realmente considerat ca exprimînd absenţa mai mult sau mai puţin completă a funcţiei epifizare.

A priori, sindromul opus trebuie să fie caracterizat prin : hipoplazia organelor genitale, a penisului mai ales, întîrzierea sau absenţa pubertăţii, creştere exagerată, prin lipsa de osificare a cartilajelor de conjugare, absenţa sau dezvoltarea mică a caracterelor sexuale secundare, hipopigmentare cutanată, lipsa îngroşării vocii, tendinţa spre îngrăşare etc.

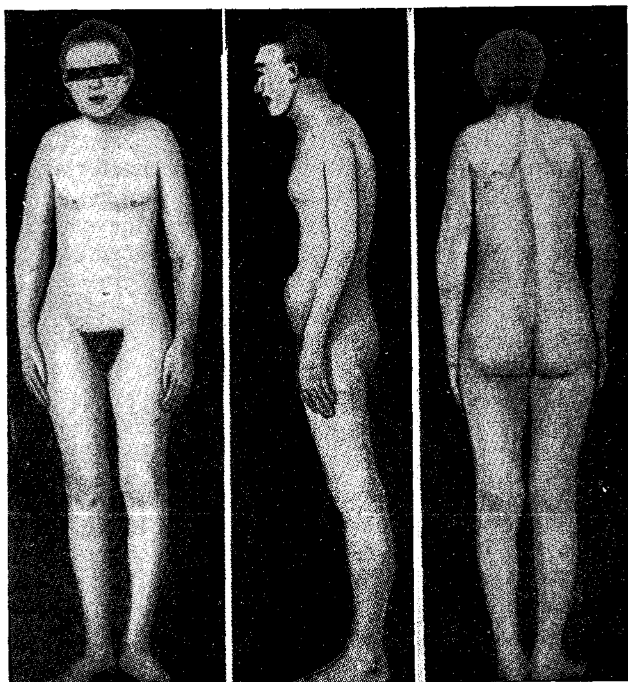


Fig. 3

Un asemenea sindrom a fost întîlnit în clinică. Cu Şt. M. Milcu am relatat o asemenea observaţie.

Este adevărat că proba absolută nu a fost făcută nici în acest caz şi nici în altele asemănătoare.

Însă, într-un anumit număr de cazuri, această relaţie pare destul de bine documentată.

O aplazie genitală, foarte importantă, se observă în cazul de pinealom malign (copil de 10 ani) studiat de Arnd şi Schuster.

Atrofia testiculelor şi a prostatei existau, de asemenea, într-un caz de pinealom malign, observat de Josefson.

În cazul lui Beneke, era vorba de un teratom şi de un pinealom. Epiteliul seminal era puţin dezvoltat, iar celulele diastematice, prolife-

rate. Această stare aminteşte pe cea a testiculului, înainte de stabilirea spermatogenezei.

Sindromul hiperpineal trebuie de asemenea admis, credem noi, într-un număr anumit de cazuri, în care examenul radiografic arată calcificarea epifizei, însoţind un sindrom clinic morfologic sau funcţional de hipogenitalism.

În asemenea cazuri, Pende a insistat asupra calcificării glandei pineale, iar elevii săi, Cignolini şi Vidoni, la 40 de subiecţi examinaţi, au găsit de 6 ori opacităţi epifizare pe radiografii, 4 din aceste 6 cazuri arătau semne de hipogenitalism.

Din 310 examene, făcute la Institutul biotipologic din Genova, s-au găsit, de 34 ori, opacităţi mai mult sau mai puţin marcate în regiunea epifizară. Din aceste 34 de cazuri, s-au găsit, în 27 semne de hipogenitalism, în anumite cazuri asociate cu cefalee, diabet insipid sau zaharat.

Rothmann (1929) a putut pune în evidenţă regiunea pineală în 68% de cazuri. 18,18% prezentau o umbră intensă, iar la 9 din aceste cazuri s-au găsit tulburări endocrine certe.

Autorul confirmă părerea lui Gignolini asupra relaţiilor între hipogenitalism şi calcificarea epifizei.

A observat 2 cazuri de eunucoidism, un caz de sindrom Addison cu atrofie orhitică, 2 de sindrom adipozo-genital, o singură dată un sindrom pluriglandular.

În cazul lui Barbacci (1929), era vorba de un bărbat (27 de ani) cu eunucoidism şi hipotrichie, cu persistenţa timusului, precum şi cu persistenţa cartilajelor de conjugare şi calcificarea plexurilor coroide şi a epifizei.

Autorul admite că hipogenitalismul a fost, în acest caz, legat de hiperpinealismul infantil. Tatăl şi unchiul bolnavului erau acromegali.

Cităm de asemenea observaţia lui Taubenhaus privind un tînăr de 18 ani, cu infantilism şi hipoplazie genitală, precum şi cu o calcificare importantă a glandei pineale. Dar trebuie adăugat că acest caz este destul de complex. Bolnavul avea o guşă coloidă şi diabet zaharat.

Faeli (1930) a insistat, la rîndul său, asupra raportului între „neurastenia sexuală" (impotenţă psihică, erecţii incomplete, ejaculare precoce) şi calcificarea epifizei, chiar în lipsa unor semne somatice nete de hipogenitalism.

Faeli citează părerile lui Pende, Desogus, după care pare să rezulte că hipoactivitatea glandelor genitale are drept consecinţă o hipoactivitate a epifizei, opinie ce pare acestui autor de asemenea admisibilă.

Admite, totuşi, că secreţia epifizei exercită o acţiune inhibitoare sau moderatoare asupra maturaţiei celulelor germinative.

Dar, sîntem de părere, că este mai probabil în cazurile de care vorbim, să fie vorba mai mult de hiperfuncţia glandei pineale, excesul de activitate funcţională putînd fi urmarea unei iritaţii cauzată de concreţiile calcare, sau acestea din urmă fiind urmarea hiperactivităţii epifizei, cu lipsa posibilă a unor anumite celule şi cu realizarea unui mediu coloidal favorabil precipitatelor de săruri de calciu.

Însă, concreţiile calcare ale epifizei, cu tulburări genitale, nu se traduc totdeauna prin sindromul hiperepifizar. Am relatat, cu Tomorug, observaţia unui individ cu macropenis şi calcificarea glandei pineale. În acest caz, trebuie să ne gîndim la hipo- sau apinealie.

ADIPOZA HIPERPINEALĂ

Marburg a emis, primul, părerea că anumite adipozităţi sînt în legătură cu hiperpinealismul.

Nemura a confirmat această părere, deoarece a găsit la unii obezi hipertrofia parenchimatoasă a epifizei. Marburg obţine îngrăşarea cu extractul epifizar.

Anumite tumori ale glandei pineale sînt întovărăşite de obezitate. Astfel, în cazul lui Luce de teratom al epifizei la o fetiţă de 9 ani, s-a constatat o adipozitate marcată. Acelaşi lucru în cazul unui gliom al epifizei, la un copil de 10 ani, caz studiat de Raymond şi Claude.

Engel afirmă că obezitatea în cursul adenoamelor epifizei a fost observat de Mauer, Coats. Dady, Falkson, König, Nothnagel la adulţi, iar de Marburg, Bailey şi Jeliffe la copii.

În cazul lui Derman şi Kopelowitsch (1920), era vorba de o femeie de 30 de ani, cu un neurogliom embrionar al epifizei, semne de tumoare intracraniană, un sindrom de tip adipozo-genital şi o hipertrofie a lobului tiroidian drept. Boala s-a manifestat în cursul unei sarcini, apoi a devenit staţionară, pentru a suferi o recrudescenţă în cursul unei alte sarcini, ceea ce se explică, zic autorii, prin faptul că epifiza se hipertrofiază şi în mod normal, în cursul gravidităţii.

Tumoarea atinsese partea anterioară a organului şi era în strînsă legătură cu creierul.

Dar trebuie să admitem împreună cu Falta şi răsunetul acestor tumori asupra regiunii talamice.

Oricum interesarea talamusului nu pare constantă. Sînt de menţionat aici două observaţii ale lui Kup, în care greutatea epifizei, la două femei obeze, era respectiv de 0,51 g şi 0,50 g (în loc de 0,157 g, după nemura). Glandele erau constituite din parenchim normal. Era vorba deci de hipertrofie simplă a epifizei, desigur cu hiperfuncţie. Vîrsta respectivă a acestor bolnave era de 47 şi 48 de ani. O compresiune importantă exercitată de epifiză, nu părea, în aceste două cazuri, verosimilă.

Orlandi a observat un copil cu adipozitate marcată (17 kg la 11 luni), la care nu avusese loc metamorfoza obişnuită a epifizei. Zonele de culoare închisă predominau cu mult, asupra zonelor clare.

În cazul pinealomului lui Horrax şi Bailey, bolnavul a cîştigat 18 kg în cursul unui an. Obezitatea există de asemenea şi în cazul lui Loewenthal, de pinealom malign, la un om de 20 de ani, caz, căruia Engel îi opune cel de caşexie, observat de Hempel, în care era vorba de o tumoare canceroasă care distrugea epifiza.

Dar toate cazurile de „pinealom" nu sînt întovărăşite, obligator, de obezitate. În unele din aceste cazuri, ne putem gîndi la alteraţii ale altor glande endocrine sau chiar a unor centrii nervoşi.

Astfel, în cazul lui Josephson tabloul clinic era al caşexiei hipofizare. Se constata un pinealom, dar se găsea în plus, scleroza hipofizei, a suprarenalelor şi a paratiroidelor, precum şi atrofia testiculelor şi a prostatei.

În observaţia lui Alajouanine, Hornet, şi Thurel, bolnavul decedase de asemenea în caşexie.

Era vorba de un caz de pinealom cu metastaze multiple în sistemul nervos, mai ales în peretele ventriculilor şi una în tija hipofizară.

Aceste alteraţii extraepifizare au putut, prin localizarea lor, să ducă la starea caşectică, dar şi alte interpretări sînt posibile.

Această observaţie trebuie legată de a lui Berblinger, de carcinom metastatic al glandei pineale cu slăbire considerabilă. Este de reţinut că, în acest caz, se notase degenerarea tubilor seminiferi ai testiculilor. În cazul lui Alajouanine, Hornet şi Thurel nu se vorbeşte nimic despre glandele endocrine şi în special despre testicule.

Pende, crede că anumite modificări cantitative pot determina obezitatea, iar altele, caşexia. Pende, admite că anumite insuficienţe endocrine determină primul sindrom, pe cînd anihilarea totală a funcţiei, are ca rezultat, pe ultimul. Se poate face un astfel de raţionament şi asupra hiperactivităţii.

În afară de aceasta, este posibil ca epifiza să secrete mai mulţi hormoni şi ca sensul activităţii lor să nu meargă totdeauna paralel, mai ales în cazurile patologice.

SINDROAME HIPEREPIFIZARE EXPERIMENTALE

Implante de ţesut epifizar. Injecţii de extract de epifiză

Să vedem acum rezultatele cercetărilor experimentale, privind hiperepifizarea, prin implante de ţesut pineal sau prin injecţii de extracte din acest organ.

Vom arăta, întîi, ce s-a obţinut, prin aceste experienţe referitor la dezvoltarea generală a organismului şi mai ales din punct de vedere al glandelor sexuale şi al aparatului genital în general.

Vom clasifica experienţele, în raport cu clasele şi speciile de animale.

Vom arăta apoi efectele aceloraşi tratamente din alte puncte de vedere (metabolism, lichid cefalorahidian, circulaţie, diureză etc.).

ACŢIUNEA PREPARATELOR EPIFIZARE ASUPRA MAMIFERELOR

Cu aceste extracte, Del Priore precum şi Pellizzi au obţinut, la iepurii de casă, masculi, o încetinire în dezvoltare. Berblinger obţine mai degrabă o diminuare ponderală, la şobolanii impuberi, cu extracte de

epifiză, bovină, în injecţii sau *per os*. Acelaşi rezultat a fost constatat de Sisson şi Finey cu epifiză de bou, pe cale bucală la şobolanii tineri. Engel a ajuns la rezultate analoge.

Calvet, cu epifiză de armăsar, de iapă şi de cal a obţinut o încetinire în dezvoltarea testiculelor, însă creşterea generală nu a fost sensibil influenţată.

Creşterea în lungime a fost oprită, cu implante de epifiză de cal, o jumătate de epifiză la 2 zile (subcutanat), tratamentul fiind continuat timp de 25 de zile. Animalele cu implante de epifiză au pierdut 3 g din greutatea lor iniţială. Martorii au cîştigat 22 g. Coborîrea testiculelor a fost oprită. Din punct de vedere microscopic, autorul consideră că s-a produs o veritabilă atrofie. La martori (cărora li se implantase creier sau muşchi), coborîrea testiculelor şi spermatogeneza erau normale.

Aceleaşi rezultate au fost obţinute la cobai foarte tineri. Cu epifiză de viţel, creşterea a fost mai puţin influenţată, însă atrofia testiculelor a fost regăsită.

Rezultatele la masculii adulţi au fost negative. Calvet a administrat şi injecţii de epiglandol Roche, la căţele, în călduri. Injecţiile au făcut ca fenomenele să dispară (între a 4-a şi a 5-a zi).

Acţiunea asupra dezvoltărei testiculelor la şobolani nu se manifestă, după Engel, decît cu doze foarte mari (1/2 epifiză umană pe zi). La femele, acţiunea, din punct de vedere al dezvoltărei ovarelor, a fost nulă ; dimpotrivă, extractul de epifiză a exercitat, o acţiune inhibitoare în raport cu acţiunea gonadotropă (la şobolani femele, la şoareci, la iepuri de casă şi chiar la şobolani masculi).

Unitatea antigonadotropă este a 10-a parte din cantitatea ce se opune, acţiunii a 10 unităţi de hormon gonadotrop.

Engel (1934) a observat acţiunea antigonadotropă a extractului epifizar şi la masculi (în ceea ce priveşte acţiunea hormonului hipofizar asupra creşterii veziculelor seminale şi asupra prostatei).

Testiculele animalelor tratate, timp mai îndelungat, rămîn mai puţin dezvoltate, pînă la 1/3 faţă de martori.

Saphir (1934) constată că implantele de epifiză umană pot să determine, după 5—8 zile, modificările vaginale ale şobolanului adult normal.

Engel (1937) a observat, la şobolanii femele, tratate cu epifiză, modificări ale mucoasei vaginale, identice celor din estrus.

Dar nu este vorba de un adevărat estrus, căci nu se observă modificări concomitente ale organelor genitale interne şi ovariene paralele.

Aceste constatări trebuie legate de cele ale lui Brouha şi Simmonet, care cred că au izolat foliculina din ţesutul epifizar, precum şi de cele ale lui Vinals (1935), după care extractul de glandă pineală măreşte acţiunea urinii de femeie gravidă.

Pe de altă parte, Engel afirmă că nu este vorba de foliculină, căci substanţa activă, din punct de vedere al keratinizării vaginului este hidro-şi nu liposolubilă.

Tarkhan (1937) n-a putut confirma concluziile lui Silberstein şi Engel cu privire la o acţiune a epifizei asupra mucoasei vaginale şi n-a

găsit decît într-un singur caz din 6 o inhibiţie exercitată de extractul de epifiză, faţă de acţiunea hormonului gonadotrop.

După Engel, creşterea şobolanilor tineri, nu este mult influenţată de extractul epifizar. Din contra, acest extract se opune la creşterea gigantică determinată de hormonul de creştere hipofizar.

ACŢIUNEA PREPARATELOR EPIFIZARE LA PĂSĂRI

Mc Cord a observat augmentarea creşterii la puii, care primeau pe cale bucală, pulbere de epifiză de bovidee tinere.

Ca şi Mc Cord, Takati a observat că puii, care primesc 0,01—0,035 g. de pulbere de epifiză pe zi, cresc mai repede decît martorii.

După Kozelka, implantarea epifizei de animale adulte, la pui sau la păsări de-abia pubere, nu produce decît o slabă diferenţă, în ceea ce priveşte creasta animalelor care au suportat implantul şi creasta martorilor. Însă, ţesutul implantat se resoarbe complet.

Vrînd să controlăm noi înşine, dacă, epifiza inhibă într-adevăr acţiunea glandelor sexuale, am întreprins cu G. Werner şi apoi cu St.-M. Milcu, cercetări asupra acţiunii acestor extracte asupra testiculelor de răţoi.

Am ales această pasăre, deoarece are o funcţie sexuală periodică, testiculul, foarte mic la sfîrşitul toamnei şi la începutul iernii, creşte în mod progresiv pe la sfîrşitul acestui anotimp, pentru a atinge, la începutul primăverei, un volum considerabil. Am crezut că, dacă epifiza exercită, într-adevăr, o acţiune inhibitoare asupra glandelor genitale şi dacă simptomele de macrogenitosomie sînt datorite în adevăr lipsei funcţiei pineale, injecţia unui extract activ, spre sfîrşitul iernii, ar trebui să inhibe dezvoltarea testiculelor.

Experienţele noastre au confirmat din plin această aşteptare.

Am studiat la animalele noastre şi acţiunea extractului epifizar asupra creşterii, a greutăţii celorlalte organe, mai ales a glandelor endocrine şi am practicat şi cîteva cercetări biochimice, asupra serului sanguin.

Iată rezumatul cercetărilor noastre :

Am utilizat, în primele noastre experienţe, 4 răţoi de aceeaşi vîrstă (7 luni) şi aceeaşi rasă (White-Champbell), a căror greutate, iniţial a fost următoarea :

Nr. 1. 1595 g ; Nr. 2 1795 g ; Nr. 3 1268 g ; Nr. 4 1354 g.

La 26 ianuarie, două din aceste păsări au fost supuse unui tratament cu epifizan Richter, care corespunde cu 0,10 g de glandă pineală proaspătă pe ml de soluţie.

Doi răţoi au primit cîte 0,5 ml de soluţie, zilnic, timp de 16 zile ; apoi au primit zilnic 1 ml de soluţie, nr. 1, timp de 4 zile, iar nr. 4 timp de 6 zile. Cele două animale au fost sacrificate o jumătate de oră după ultima injecţie (prin exsanguinare).

Ceilalţi doi răţoi, păstraţi în aceleaşi condiţii ca precedenţii, au servit drept martori.

Greutatea testiculelor a fost următoarea :

Injectaţi		Martori	
Greutatea absolută	Pentru %	Greutatea absolută	Pentru %
Nr. 1 0,700 g	0,00041	Nr. 2 6,700 g	0,0038
Nr. 4 0,7727 „	0,00049	Nr. 3 10,700 „	0,008

Din toate acestea rezultă că răţoii injectaţi au prezentat o oprire considerabilă în evoluţia testiculelor. Nr. 1 prezintă o greutate testiculară de 9,26 ori şi nr. 4 de 16,34 ori mai mică decît greutatea aceloraşi organe la martorii respectivi.

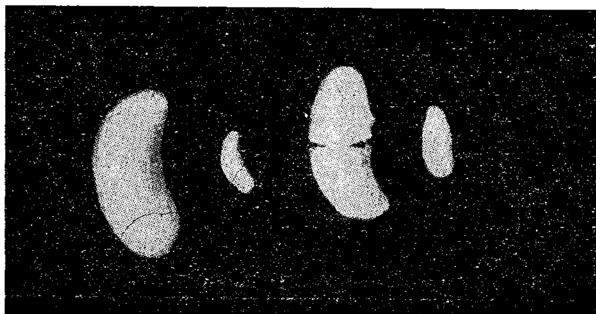


Fig. 4

Efectul este mai ales remarcabil la nr. 4, la care greutatea iniţial totală a corpului animalului injectat, precum şi greutatea de la finele experienţei depăşea pe cea a martorului.

Dăm acum greutatea altor organe, la animalele injectate şi la martorii lor :

	Injectaţi	Martori
Tiroidă	nr. 1 0,2132 g	nr. 2 0,091 g
	nr. 4 0,240 „	nr. 3 0,1904 „
Suprarenale	nr. 1 0,2002 „	nr. 2 0,1308 „
	nr. 4 0,3492 „	nr. 3 0,1242 „
Pancreas	nr. 1 5 „	nr. 2 3,100 „
	nr. 4 5 „	nr. 3 4,500 „
Hipofiză	nr. 1 0,0054 „	nr. 2 0,0068 „
	nr. 4 mai mică decît la martor (n-a fost cîntărită)	nr. 3 mai mare decît la injectat (n-a fost cîntărită)

La martori s-au constatat numai vestigii de timus, pe cînd la injectaţi, glanda era bine dezvoltată ; la nr. 4, s-au găsit chiar 3 noduli avînd volumul unor mici boabe de fasole.

	Injectaţi		*Martori*	
Splină	nr. 1	0,700 g	nr. 2	0,700 g
	nr. 4	0,800 „	nr. 3	0,800 „
Ficat	nr. 1	32,2433 g	nr. 2	23,8624 g
	nr. 4	39,4482 „	nr. 3	24,977 „
Stomac	nr. 1	60,00 g	nr. 2	53,002 g
	nr. 4	81,300 „	nr. 3	53,600 „
Inimă	nr. 1	12,300 g	nr. 2	12,200 g
	nr. 4	11,500 „	nr. 3	11,00 „
Rinichi	nr. 1	8,600 g	nr. 2	7,800 g
	nr. 4	11,00 „	nr. 3	8,00 „

Din cele ce preced rezultă că, greutatea celor mai multe organe a fost mai importantă la animalele injectate, decît la martori şi aceasta chiar la animalul nr. 1, a cărui greutate totală a fost inferioară celei a martorului.

Astfel greutatea tiroidei, suprarenalei, pancreasului, timusului, stomacului şi ficatului a fost mai mare, de asemenea şi a inimii şi rinichilor.

Numai testiculele şi, într-o măsură mai mică, hipofiza au fost inferioare, în greutate, la injectaţi.

În ceea ce priveşte greutatea totală a pasărilor, greutatea iniţială la injectaţi a fost respectiv de 1595 şi 1354 g; cea finală, de 1680 şi 1582 g; ambele animale au crescut deci în greutate cu 85 şi respectiv 228 g.

Cei doi martori, a căror greutate iniţială a fost de 1792 şi 1268 g. iar finală de 1730 şi 1325 g au suferit primul o scădere de 62 g, iar al doilea o creştere de 57 g.

Deci, creştere ponderală netă la animalele injectate cu epifizan.

Am făcut de asemenea cercetări asupra elementelor constitutive chimice ale sîngelui.

Calcemia a fost, în medie de 12,4 mg% la injectaţi, iar la martori 11,2 mg%; 11,4 şi 13,3 mg% la nr. 1 şi 4, şi 10,8 mg% şi 11,6 mg% la nr. 2 şi 3.

Kalemia a fost respectiv de 6,2 mg% şi 10,0 mg% la injectaţi, iar la martori 7,2 mg% şi 10,7 mg%. Cele două medii au fost de 8,1 mg% şi 9,2 mg%. Deci diminuarea potasemiei la injectaţi.

Colesterolemia a fost respectiv de 214 mg% şi 214 mg% la injectaţi şi de 321 mg% şi 150 mg% la martori; *lipemia* de 120 şi 126,4 mg% faţă de 122,4 m% şi 104,8 mg%; *protidemia* de 47,88‰ şi 46,40‰, faţă de 47,12 şi 32 la martori. În sfîrşit raportul protide: lipide a fost de 3,99 şi 3,67 faţă de 3,85 şi 3,05 (uşoară creştere la injectaţi).

Într-o a doua comunicare, am relatat rezultatul cercetărilor cu privire la injectarea aceluiaşi extract, la animalele de aceeaşi specie, cu o dezvoltare sexuală înaintată (în timpul primăverii). Un prim lot, alcătuit

din două perechi de rățoi injectați și martori a fost tratat între 2 și 21 martie; un al doilea lot (un injectat și un martor) a fost experimentat între 28 martie și 14 aprilie. O găină și doi cocoși au servit în același scop.

La începutul experienței, un rățoi adult de 1256 g a fost sacrificat pentru a se controla starea testiculelor sale. Greutatea lor a fost de 11 g.

Timp de 19 zile, doi rățoi au primit zilnic cîte o injecție corespunzînd la 0,05 g glandă proaspătă.

Greutatea lor inițială a fost de 1860 g și 1355 g. Aceea a martorilor a fost de 1590 g și 1477 g.

Animalele au fost sacrificate după 19 zile de tratament și am găsit ceea ce urmează:

Greutatea testiculelor:

Injectați	*Martori*
nr. 1 — 57 g	nr. 3 — 7,800 g
nr. 2 — 28,600 „	nr. 4 — 32,500 „

Aceste experiențe nu ne permit să afirmăm o acțiune a extractului epifizar asupra testiculelor ajunse la un grad important de dezvoltare.

Dar poate că dozele întrebuințate nu au fost suficiente. Un alt rățoi, în vîrstă de un an, cu greutate 1622 g, a primit, timp de 18 zile, două injecții zilnice, la distanță de 8 ore, cu un extract, corespunzînd cu 0,35 g glandă pineală proaspătă. Martorul său, 1785 g a fost sacrificat, după 18 zile, o dată cu animalul injectat. Greutatea testiculelor a fost de 51 g pentru acesta din urmă și de 85 g pentru primul, sau în raport cu greutatea totală de 31,81‰ la injectați și de 41,61‰ la martor. În acest caz, extractul pare a fi exercitat o acțiune inhibitorie asupra dezvoltărei testiculare.

Unui cocoș și unei găini li s-au administrat extract epifizar Byla. Două alte animale (cocoș și găină) primiră același extract ca și rățoii (extract Richter).

Iată pe scurt rezultatul acestor experiențe. Un cocoș (4 săptămîni). de 180 g greutate, a primit timp de 18 zile, sub formă de injecții subcutanate, 0,5 ml de extract pe zi, dintr-o soluție care corespunde cu 0,25 g de glandă proaspătă pe ml. Alți doi cocoși de aceeași vîrstă (214 și 117 g) au servit ca martori.

După sacrificarea acestor păsări, s-a găsit o greutate a testiculelor de 0,12 g la injectat, și de 0,23 g și 0,205 g la martori, sau pentru 100 g de greutate totală, 0,03 g pentru injectat respectiv 0,05 g și 0,05 g pentru martori.

Diferența este netă, testiculele celor doi martori fiind mult mai dezvoltate, decît ale animalului injectat.

Un cocoș (170 g) și o găină (165 g), din aceeași familie ca animalele precedente, au primit timp de 19 zile o injecție zilnică de epifizan Richter, corespunzînd la 0,05 g de glandă proaspătă și timp de alte 24 zile o doză corespunzînd la 0,10 g de glandă proaspătă. Alți doi cocoși (218

şi 347 g) şi o găină (147 g) de la aceiaşi cloşcă au fost păstraţi ca martori.

Cocoşul injectat avea la început penele negre; el a pierdut în cursul tratamentului, aproape cu desăvîrşire, penele din spate şi de la extremitatea anterioară a aripilor; cele care au crescut apoi erau cenuşii şi au apărut chiar 2 sau 3 pene roşii pe aripi.

Greutatea gonadelor a fost următoarea :

Injectaţi		*la % g*	*Martori*		*la % g*
Cocoş — Testicul	0,1572 g	0,0307	Testicul	0,1826 g	0,02
Găină — Ovar	0,1066 g	0,0204	Ovar	0,1390 g	0,0376

Ovarele găinii injectate au fost deci mai puţin dezvoltate decît cele ale martorei. Cît despre testiculele cocoşului injectat, greutatea lor a fost inferioară celor a unuia din martori şi superioară celor a celuilalt martor. Acest animal s-a comportat, de altminteri, cu totul diferit de celelalte animale injectate şi din punct de vedere al creşterii.

Dăm acum variaţiile ponderale sub influenţa injecţiilor, la injectaţi sau la martori, după acelaşi interval de timp.

Injectaţi		*Martori*	
Greutate iniţială	După 18 zile de tratament	Greutate iniţială	După 18 zile
Răţoi 1: 1769 g	1860 g	1590 g	1593 g
2: 1850 „	1840 „	1486 „	1477 „

A 2-a serie :

Răţoiul injectat, greut. iniţ.	1622 g	după 18 zile	1510 g
„ martor, „ „	1785 „	„ 18 „	1638 „

A 3-a serie (extract Byla)

Cocoş inj.	201 g,	după 18 zile,	413 g	creştere	105%
Găină „	180 „	„ „	375 „	„	118%
Cocoş martor	214 „	„ „	462 „	„	115%
Găină „	181 „	„ „	394 „	„	117%
„ „	147 „	„ „	298 „	„	108%

A 4-a serie (extract Richter)

Cocoş inj.	170 g	după 18 zile,	420 g	creştere	147%
		(cu 0,05 g proaspătă)			
Găină „	165 g	după 18 zile	364 g	creştere	120%
Cocoş martor	218 „	„ „	478 „	„	122%
Găină „	147 „	„ „	370 „	„	102%

Cu doză de 0,1 g glandă pe zi, timp de 24 zile.

Greut. inițial.	cocoș inj.	420 g,	după 24 zile	495	creștere	de	17,85%
„ „	găină „	364 „	„	440	„	„	23,8%
„ „	cocoș mart.	478 „	„	621	„	„	24%
„ „	„ „	478 „	„	415	„	„	19,65%
„ „	găină „	298 „	„	370	„	„	24%

Dăm acuma greutatea organelor la animalele tratate și la martorii respectivi.

Rățoi injectat, din a 2-a serie		*Martori*
Pancreas	3,100 g	4,100 g
Splină	0,700 „	0,800 „
Inimă	10,600 „	12,800 „
Rinichi	9,00 „	12,00 „

Cocoș (extract Byla)		*la %*	*Martori*	*la %*
Ficat	10,46 g	2,53	nr. 1 — 11,12 g	2,40
			nr. 2 — 11,93 „	3,02
Splină	0,97 „	0,22	nr. 1 — 3,00 „	0,28
			nr. 2 — 0,7 „	0,18
Inimă	0,22 „	0,53	nr. 1 — 3,45 „	0,77
			nr. 2 — 2,85 „	0,72

Cocoș (epifizan)		*la %*	*Martori*	*la %*
Ficat	11,737 g	2,53	*nr. 1 11,12 g cel mai mare dintre martori*	
			nr. 2 —10,81 g	
Splină	1,100 „	0,22	nr. 1 — 0,900 „	1,93
			nr. 2 — 0,700 „	2,62
Pancreas	1,800 „	0,36	nr. 1 — 1,150 „	0,14
			nr. 2 — 1,300 „	0,168
Rinichi	6 „	1,21	nr. 1 — 3,2	0,35
			nr. 2 — 3,400	0,31
Inimă	3,800 „	0,76	nr. 1 — 3,50	0,52

Găină injectată		*la %*	*Martori*	*la %*
Ficat	12,400 g	2,81	12,00 g	3,24
Splină	?	?	1,00 „	?
Pancreas	1,250 „	0,284	1,500 „	0,450
Inimă	2,400 „	0,54	1,200 „	0,32
Rinichi	4,00 „	1	4,300 „	1,16

Glande endocrine

Rățoi injectat	*val. absol.*	*la %*	*Martori val. absol.*	*la %*
Hipofiza	0,0058	0,00384	0,0032	0,00019
Timus	0,2536	0,0167	0,1484	0,009
Suprarenale	0,1944	0,0128	0,117	0,007

Cocoş epifizan val. absol.		*la %*	*Martori val. absol.*	*la %*
Timus	0,9712	0,193	1 : 2,096	0,342
			2 : 1,0976	0,264
Suprarenale	0,1578	0,0319	1 : 0,0996	0,0162
			2 : 2,0998	0,0239
Tiroidă	0,060	0,012	1 : 0,0362	0,0059
			2 : 0,0324	0,0078

	Găină injectată epifizan		*Martori*	
	val. absol.	*la %*	*val. absol.*	*la %*
Timus	1,615	0,367	1,3824	0,360
Suprarenale	0,0294	0,0066	0,1348	0,0094
Tiroidă	0,027	0,027	0,019	0,0051

La cocoşii injectaţi cu extract Byla, greutatea timusului a fost de 3 g (0,723%), iar la martori de:

nr. 1—3 g sau 0,605% din greutatea totală
nr. 2—2,5 g sau 0,65 % „ „ „

deci greutatea superioară la animalul injectat.

Am făcut şi cîteva cercetări biochimice la animalele injectate şi martori. Iată rezultatul:

Calcemie

	Injectaţi	*Martori*
Răţoi nr. 1:	11,4 mg%	11,4 mg %
nr. 2:	12,8 „	10,0 „
Găină (epifizan):	9,6 „	11,6 „
Cocoş „ :	10,7 „	11,0 „

Protidemie. Lipidemie. P. : L. Colesterolemie

	Răţoi injectat	*Martori*
Protidemie	62 g ‰	50,24 g ‰
Lipidemie	10,80 „	10,52
P : L	5,74 „	4,72

Colesterolemie

Găină injectată	1,50 g ‰	găină	1,50 g ‰
Cocoş „	1,50 g „	cocoş	1,23 şi 1,82 g ‰

Am dozat şi lipidele hepatice :

	Injectaţi	*Martori*
Rătoi:	63%	61%
Găină:	43,65%	73,41%
Cocoş:	57,22%	50, 89 şi 53,89%

Masculii injectaţi au prezentat o tendinţă spre creşterea lipidelor hepatice. La găină s-a întîmplat contrariul.

În fine, iată conţinutul în apă şi în lipide, din testiculele ultimei perechi de răţoi :

Apă	*injectat*	86,04%	*martor*	83,51%
Lipide	„	17,40%	„	15,24%

Cu G. Werner am injectat extract epifizar unui curcan tînăr. Efectul cel mai impresionant a fost o dezvoltare mai mică a formaţiilor cărnoase şi perlate ce se observă mai ales la animalele de această specie, de sex masculin. Din acest punct de vedere diferenţele faţă de martor s-au accentuat cu numărul injecţiilor şi animalul injectat semăna, din acest punct de vedere, cu o femelă.

Totuşi, testiculele erau puţin mai voluminoase ca cele ale martorului. Însă dezvoltarea acestor organe era încă foarte puţin accentuată la ambele animale, iar diferenţele nu depăşeau cele ce pot fi observate în starea normală între doi indivizi de aceeaşi vîrstă şi specie.

Greutatea celor două animale, la începutul experienţei, a fost de 1150 g la injectat şi de 1050 g la martor.

Greutatea organelor fixate în formol (10%) a fost următoarea :

	Injectat	*Martor*
Testicul	0,062	0,0358
Suprarenale	0,090	0,0758
Tiroidă (un singur lob)	0,02	0,0560 (ambii lobi)
Splină	0,656	0,6420
Timus	2,200	1,2130

Să reţinem deosebirea importantă între timusul injectatului şi cel al martorului, în favoarea celui dintîi.

Am studiat, de asemenea, cu Şt.-M. Milcu, acţiunea unui extract epifizar (preparat de acesta din urmă) asupra dezvoltării testiculelor la un răţoi.

Um prim animal a primit de la 16 ianuarie la 9 februarie, 1 ml de extract, apoi pînă la 15 februarie 4 ml. Animalul a prezentat tulburări paralitice, care îl împiedecau să umble. Testiculele nu cîntăreau decît 3 g. Cele ale martorului, 7,900 g. Martorul a pierdut 33 g din greutate. Animalul injectat a pierdut 511 g.

Un al doilea răţoi a primit zilnic, de la 16 ianuarie la 9 februarie, cîte 1 ml din aceeaşi soluţie. A cîştigat în greutate 46 g. Testiculele cîn-

tăreau 10,15 g. Martorul sacrificat la 20 februarie a pierdut 10 g. Testiculele cîntăreau 48,6 g.

Un al doilea animal a primit aceeaşi doză (1 ml de extract) de la 16 ianuarie pînă la 18 februarie, cînd a murit. Pierduse, în acest timp,

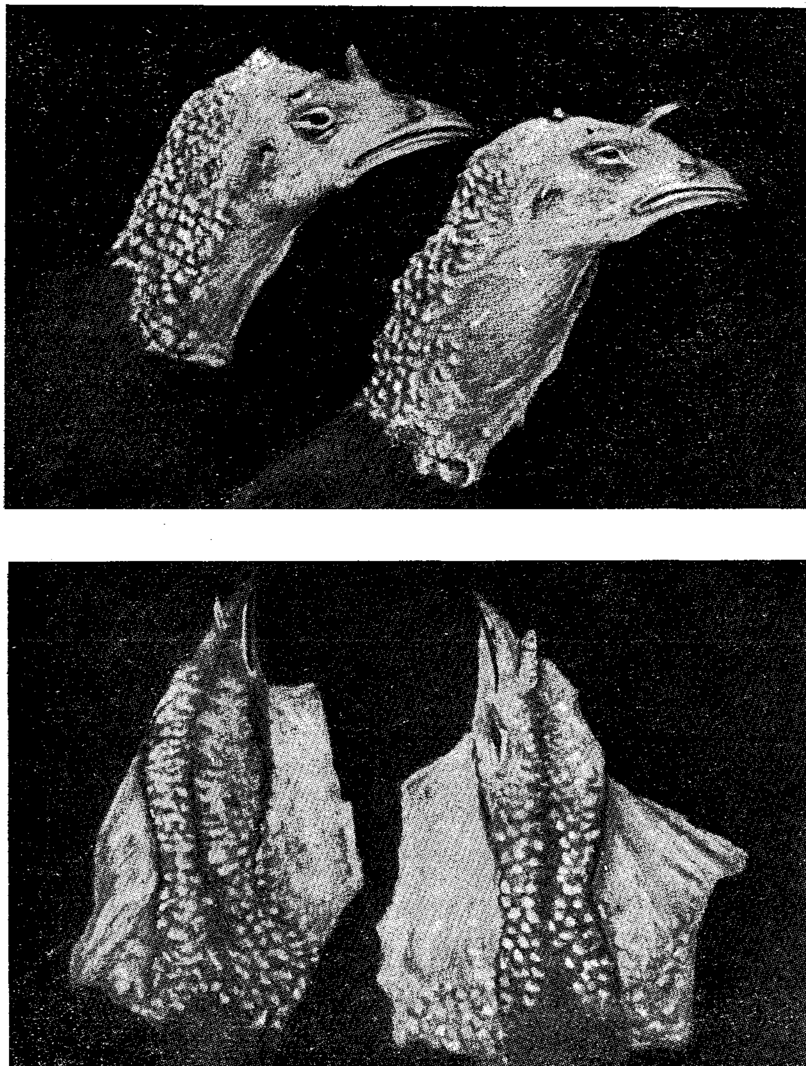


Fig. 5

315 g. Testiculele nu cîntăreau decît 3 g, acelea ale martorului, sacrificat trei zile mai tîrziu, cîntăreau 58 g. A cîştigat în acest timp în greutate 47 g.

Un al patrulea animal a primit aceleaşi doze ca precedentul, de la 16 ianuarie pînă la 23 februarie. A pierdut în acest timp, din greutate, 77 g. Testiculele cîntăreau 23 g. Martorul a pierdut în acelaşi timp 100 g din greutate. Testiculele cîntăreau 50 g. O acţiune inhibitoare, exercitată de extractul epifizar asupra dezvoltării testiculelor, a fost evidentă şi în aceste cazuri. Dar extractul epifizar a prezentat, în afară de aceasta, o anumită toxicitate, care s-a manifestat într-un caz, la o doză mare, dar într-altul, această acţiune a devenit manifestă chiar cu o doză de patru ori mai mică.

ACŢIUNEA TRATAMENTULUI EPIFIZAR LA BATRACIENI

Mc Cord şi Allen, dizolvînd pulbere de glandă pineală în apa unde trăiau ambliostome, au observat o întîrziere în metamorfoza acestora.

Calvet, alimentînd mormoloci de Alcit iarna cu epifiză proaspătă de viţel, n-a observat nimic anormal.

Roux, la mormolocii de broască, a observat o uşoară creştere ponderală (10%)

Hölldöbler şi Schültze au observat acelaşi fenomen, în urma implantării unei porţiuni de epifiză, la mormoloci de broască.

Kato (1936) a observat că tratamentul pe cale bucală a mormolocilor de *Rana japonica* şi *Bufo vulgaris japonicus* cu preparate de epifiză a exercitat o acţiune de favorizare a dezvoltării. La *Rana japonica,* s-a observat şi o accelerare a metamorfozei. Acest fapt nu a fost notat la cealaltă specie, se pare din pricina insuficienţei dozelor întrebuinţate.

Mc Cord şi Allen, Schmith, Huxley au observat modificări în pigmentarea mormolocilor, în urma tratamentului cu pulbere epifizară, amestecată în apa în care trăiau.

Atwell, la broasca adultă, nu obţine rezultate asupra pigmentării, iar extractul epifizar nu s-a opus acţiunii lobului posterior al hipofizei.

ACŢIUNEA EXTRACTELOR EPIFIZARE ASUPRA MUSCULATURII

Relatăm observaţia lui Ott şi Scott, care au observat o creştere a contracţiilor uterului gravid (a iepuroaicei de casă), precum şi o uşoară acţiune midriatică cu extractele epifizare.

O acţiune stimulentă a acestor extracte asupra musculaturii a fost observată şi de Fenger, însă cercetările mai recente ale lui Scaglione, referitoare la acţiunea acestui extract asupra tonicităţii şi asupra ritmului contracţiilor uterine, au rămas negative.

Acest autor a observat, în schimb, o creştere ponderală a fetuşilor.

Cît despre existenţa unei relaţii între anumite distrofii musculare şi tulburări epifizare (Timure, Jeliffe) nu se poate afirma, pînă în prezent, nimic precis.

ACȚIUNEA EXTRACTELOR EPIFIZARE ASUPRA METABOLISMULUI

Molfino a făcut cercetări asupra *metabolismului bazal,* la animalele injectate cu extract epifizar. A observat, la o oră după injecție, o creștere a valorii acestuia la toate animalele injectate, în două cazuri, depășind valorile inițiale cu 10%. Dacă se fac în fiecare zi injecții intravenoase, timp de 20 de zile consecutiv, se observă o creștere progresivă a valorilor metabolice, atingînd un maximum cel mai tîrziu, în ziua a 20-a. În 6 cazuri, creșterea a fost mai mare de 10%. Zece zile după suprimarea tratamentului, s-a observat la un cîine o scădere de la + 11,16% la 2,13%. Nu s-au observat modificări apreciabile ale temperaturii corpului. Creșterea metabolismului pare mai puțin accentuată la femele, însă numărul cazurilor observate nu a fost destul de mare, pentru a trage concluzii precise.

Autorul leagă constatările sale de observația lui Dana și Berkeley, care au remarcat creșterea eliminării de azot în urma extractelor epifizare, a îngrășării animalelor epifizectomizate. De asemenea, din punct de vedere al metabolismului hidrocarbonat animalele hiperepifizate au o comportare opusă celor tratate cu insulină. Autorul crede în posibilitatea unei intervenții a centrilor vegetativi ai encefalului.

Engel insistă asupra importanței ce ar putea-o avea epifiza în metabolismul lipidelor și reamintește adipozitatea observată în cursul unor tumori epifizare. Putem menționa însă și cazuri în care s-a produs topirea țesutului adipos. Același autor citează și constatarea lui Fiandaca referitoare la neutralizarea hormonului acetonemiant prin extract epifizar care, injectat singur, este fără acțiune asupra acetonemiei.

Cîțiva autori ca Pratt, Mc. Cord, Jordan și Fyster au observat glicozurie în urma injecțiilor de extract epifizar și în această ordine de idei Popescu Inotești a ajuns la concluzia existenței unui antagonism între acțiunea acestor extracte și aceea a insulinei.

În ceea ce privește metabolismul mineral reamintim că, după Candia, injecțiile intravenoase cu un extract epifizar determină, la om ca și la cîine, creșterea calcemiei. Cu o anumită doză, această creștere poate deveni considerabilă. Engel a confirmat constatările autorului italian. Cu doze mari de extract, el obține la iepurele de casă o hipercalcemie, nu prea importantă, dar care nu dispare complet nici la 24 de ore după injecție.

Și noi am studiat, cu Maria Ștefănescu-Dragomireanu și cu N. Mărculescu, acțiunea unui extract epifizar (epifizanul) asupra glicemiei și colesterolemiei, asupra calcemiei și potasemiei la cîine. Am făcut injecții intravenoase de 1 ml de extract la 18 cîini, făcînd dozări înaintate și la 1/2 oră după injecție. Un lot de cîini normali au servit drept martori.

Glicemia a fost determinată după metoda lui Rontès-Thivolle.

Ea a oscilat între 75 mg% și 171 mg% înainte și între 89 mg% și 165 mg% după injecție. La 18 cazuri, studiate, a fost găsită micșorată după injecție în 5 cazuri ; în 7 cazuri nu s-a modificat și a crescut în alte 6 cazuri. Media a fost de 126 mg% înainte și de 128 mg% după injecție.

La martori, glicemia a oscilat între 95 mg% și 210 mg% la prima recoltare de sînge și între 98 mg% și 165 mg% la a doua. Ea nu a variat

în 6 cazuri, fiind crescută de 8 ori şi micşorată de 4 ori, la a doua prelevare.

Mediile, înainte şi după recoltarea de sînge au fost de 127 mg% şi 126 mg%.

Reamintim că Dresel nu constatase nici o influenţă a epifizei asupra glicemiei.

Colesterolemia studiată după metoda lui Grigaut, a oscilat între 129 mg% şi 320 mg% înainte şi între 104 mg% şi 340 mg% după injecţie. A fost găsită mărită de 5 ori, micşorată de 6 ori şi nemodificată în 7 cazuri.

La martori, cifrele au variat între 121 mg% şi 383 mg% înainte şi între 127 mg% şi 383 mg% după prelevarea de sînge.

Această prelevare nu a produs nici o modificare a colesterolemiei în 10 cazuri. Aceasta a fost mărită de 6 ori şi diminuată în două cazuri. Mediile înainte şi după injecţie au fost de 197 şi 184 mg%; înainte şi după sîngerare la martori de 304 şi 205 mg%.

Calcemia, determinată prin metoda lui Ward, a oscilat între 8,8 mg% şi 12,4 mg% înainte, şi între 9,2 mg% şi 14,3 mg% după injecţie.

A fost găsită crescută de 6 ori, micşorată de 8 ori şi nu s-a modificat în 4 cazuri, după injecţie.

La martori, la prima prelevare de sînge a oscilat între 8,7 mg% şi 13,2 mg%. La a doua priză, între 8,7 mg% şi 13,9 mg%. Am găsit după această ultimă prelevare, calciul mărit de 4 ori, micşorat de 7 ori şi nemodificat tot de 7 ori.

Ambele medii, înainte şi după injecţie, au fost, de 11,2 mg% şi 11,0 mg% la injectaţi.

La martori media a fost de 10,7 mg%, după prima şi de 10,9 mg% după a doua priză de sînge.

Potasemia a variat între 14,4 şi 21,7 mg% înainte şi între 14,1 şi 21,0 mg% după injecţie. La cazurile examinate de noi s-a găsit potasemia crescută de 4 ori şi scăzută de 14 ori.

La martori, la prima prelevare, potasemia a oscilat între 12,3 şi 20,3 mg% după a 2-a prelevare variaţiile au fost între 12,3 şi 19,6 mg%.

A fost găsită crescută în 6 cazuri, scăzută în 7 şi nemodificată de 5 ori.

Mediile au fost de 17,7 şi 17,0 mg% la injectaţi şi de 16,9 şi 16,4 mg% la martori.

Faptul cel mai important care decurge din experienţele noastre este tendinţa spre scăderea potasemiei, la animalele cărora li s-au făcut injecţii de extract epifizar.

Acest fenomen a fost notat de 13 ori, în cele 18 cazuri ale noastre. Însă, dacă nu se ţine seama decît de cifrele medii, o tendinţă spre diminuare se observă şi după simpla prelevare de sînge. Cît despre calcemie, s-a constatat mai degrabă o tendinţă spre diminuare, dar aceasta nu a avut loc decît în 8 cazuri (în 4 cazuri nu a fost influenţată şi în 6 a fost găsită mărită). Limitele inferioară şi superioară a variaţiilor s-au mărit de asemenea.

În ceea ce privește glicemia și colesterolemia, variațiile găsite au fost prea puțin însemnate, pentru a fi luate în seamă.

Cercetările noastre cu G. Werner, puțin numeroase pînă acum, par să arate că extractele epifizare tind la creșterea protidemiei ca și a raportului protide-lipide. Lipidele hepatice par să crească la bărbați. Ele au fost din contra, micșorate, la o femelă.

Evident, constatările noastre nu se referă decît la condițiile noastre experimentale.

Va trebui studiat modificările sanguine și după un interval de timp mai important sau după injecții repetate și continuate un timp mai îndelungat.

După Marburg, glanda pineală exercită o *acțiune termoreglatoare*. Demel a notat creșterea temperaturii corpului la mieii epifizectomizați. La rîndul lor, Battelli și Stern au observat creșterea temperaturii după injecția cu extracte epifizare în ventriculii cerebrali.

În relație strînsă cu modificările metabolismului se găsesc cele ale *diurezei*.

Primele cercetări ale lui Dixon și Halliburton n-au ajuns la nici un rezultat, în ceea ce privește eventualitatea unei acțiuni a extractelor epifizare asupra funcției renale.

Din contra, Ott și Scott, cu injecții intravenoase din același extract, au observat vasodilatația renală cu o creștere importantă a diurezei.

La rîndul lor, Jordan și Eyster au confirmat constatările precedente, obținînd creșterea diurezei și glicozurie.

Pratt, Mc. Cord, Horax ajung la același rezultat, însă Bob a avut rezultate negative. Molfino leagă, de faptele precedente, observațiile clinice ale lui Hossbein, Langelaan privind polidepsia și poliuria, observate în cursul unor anumite tumori epifizare și citează, ca exemplu tipic, observația lui Massot, veritabil diabet insipid, în care poliuria a crescut pînă la 28 litri pe zi.

Însă, cu bună dreptate, se gîndește, în asemenea cazuri, la distensia celui de-al III-lea ventricul și la reacția asupra regiunii infundibulare, ca în observația lui Globus și Siebert.

Molfino conchide, pe baza datelor adunate pînă acum, că aceste fapte par să indice că extractele epifizare exercită asupra diurezei o acțiune opusă celei a extractelor retrohipofizare.

ACȚIUNEA EXTRACTELOR DE GLANDĂ PINEALĂ ASUPRA CIRCULAȚIEI SANGUINE ȘI A LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Cyon, cu doze mici de extract pineal apos, a observat accelerarea ritmului cardiac, fără modificare de presiune, iar dozele mari au determinat aritmii cu puls bi-sau trigeminat, fenomen ce dispare prin secțiunea vagilor.

Jordan și Eyster observaseră de asemenea diminuarea tensiunii sanguine, cu vasodilatația intestinală, în urma injecțiilor de extract epifizar.

Hipotensiunea a fost notată de asemenea de Pratt şi Mc. Cord, precum şi de Pellizzi. Decourt şi Lemaire au regăsit hipotensiunea arterială, cînd presiunea venoasă a fost găsită crescută ca şi cea intrarahidiană. Notăm de asemenea că Spiegel şi Saito, Ludwig şi Fränkel au găsit că injecţiile intraventriculare, cu acelaşi extract, determină diminuarea presiunii intracarotidiene, cu vasodilataţie cerebrală.

Molfino, în urma injecţiilor cu extract epifizar, intravenoase sau intrarahidiene, a observat, în mod constant, o diminuare a presiunii carotidiene, mai accentuată în urma injecţiilor intrarahidiene decît a celor intravenoase. Durata scăderii a fost de 5 la 15 min, iar mărimea de 10 la 20 mm Hg. S-a notat, în afară de aceasta, accelerarea pulsului şi a respiraţiei, pe toată durata fazei hipotensive.

Injecţia intrarahidiană produce iniţial hipertensiune carotidiană, care este urmată de hipotensiune.

În cazul lui Camàner şi Mòrtola (1929), un chist nevroglic al epifizei era întovărăşit de hipertensiune arterială şi de eclampsie prin hipertensiune.

Fliderbaum n-a găsit nici o influenţă a extractului epifizar asupra resorbţiei bulei de edem (proba Aldrich).

Dixon şi Halliburton n-au observat nici un efect a extractelor de glandă pineală asupra circulaţiei lichidului cefalorahidian. Pe de altă parte, Horrax, cu injecţii intravenoase cu asemenea extract, a observat hipotensiune arterială în acelaşi timp cu inhibiţia scurgerii acestui lichid, din al treilea ventricul. Din contra, Fenger a notat o creştere slabă a presiunii sanguine.

La rîndul său Hoffman a observat o acţiune inhibitorie a acestui extract asupra formării lichidului. Hipofiza ar acţiona în mod antagonist.

CÎTEVA CUVINTE ASUPRA OPOTERAPIEI EPIFIZARE

Se pare că Mc. Cord şi Berkely au utilizat, cu un oarecare succes, tratamentul epifizar la copii cu creştere întîrziată, iar Leopold Levy, ca stimulent psihic, la copii înapoiaţi. A fost încercat de asemenea în schizofrenie.

Tratamentul epifizar, îşi găseşte, mai ales, principalele indicaţii în tulburările de ordin hipersexual.

Hoffstätter a utilizat acest tratament la 151 de femei cu hiperexcitaţie sexuală, cu rezultate bune în 99 de cazuri, cu rezultate îndoielnice în 22 şi fără succes în 30 de cazuri. El a observat de asemenea o acţiune favorabilă asupra menoragiilor. Berger a obţinut de asemenea bune rezultate. Noi înşine, la o tînără căreia i s-au făcut 30 de injecţii (timp de 30 de zile), pentru a trata o tendinţă neînfrîntă la masturbare, am observat în afară de atenuarea acestei tendinţe, o perioadă de amenoree, care a durat două luni.

Pilez, într-un caz de schizofrenie, Becker, într-unul din trei cazuri, au observat de asemenea rezultate favorabile, contra aceleiaşi tendinţe. Acelaşi rezultat a fost observat de noi la un tînăr. Baner, Prengovski

şi Cerupi au obţinut de asemenea rezultate favorabile cu extract epifizar, în hiperexcitarea sexuală.

Pentru Marburg, acest tratament ar fi indicat în epilepsie, care ar fi pentru el, în raport cu turgescenţa creierului.

După Engel, extractele epifizare par că posedă o anumită acţiune inhibitorie asupra dezvoltării neoplaziilor.

Aceste extracte au prezentat, uneori, o anumită toxicitate, determinînd fenomene spastice şi paralitice (Pellizzi) cu vărsături, diaree, hipertensiune, algiditate şi moarte. Noi am observat cu Şt.-M. Milcu fenomene paralitice la răţoi, injectaţi cu extract epifizar.

CORELAŢIILE GLANDEI PINEALE CU CELELALTE GLANDE ENDOCRINE

Corelaţiile cele mai strînse ale glandei pineale par a fi cele cu *hipofiza*. Raporturile de sinergie (Kidel) sau de suplinire a funcţiei hipofizare, înainte de intrarea acesteia din urmă în activitate, nu ni se par fundate pe baze solide.

Calvet, practicînd epifizectomia şi o grefă de lob anterior, nu a observat efectele obişnuite ale primei operaţii. Însă noi luăm, cu Molfino, această experienţă sub toate rezervele.

Mai importantă mi se pare constatarea lui Urechia şi Grigoriu. La doi pui care au suferit extirparea epifizei şi care au fost sacrificaţi după 8 luni, ei au observat că hipofiza era net hipertrofiată cu creşterea numărului de eozinofile şi a numeroşi acini umpluţi cu coloid. Lobul nervos era sediul unei hipertrofii simple.

Yokoh, la cîine şi Jzawa, Vecchi, la şobolanul alb, au putut confirma aceste constatări.

Desogus la păsările „în stare de maternitate" a observat că epifiza prezintă modificări de structură de ordin hipofuncţional.

Aceste fapte dovedesc corelaţii de ordin antagonist. Acelaşi lucru pentru cercetările lui Engel, care, cu extract de glandă pineală umană, a observat inhibiţia acţiunii hormonului gonadotrop al hipofizei. Pineala umană conţine o cantitate suficientă pentru a neutraliza 30 de unităţi de prolan. Aceeaşi acţiune se observă, după Engel, faţă de hormonul de creştere şi, după Fiandaca, pentru hormonul acetonemiant.

Molfino remarcă de asemenea acţiunea de ordin opus a epifizei şi a retrohipofizei asupra diurezei şi asupra presiunii arteriale. Citează pe Frankl-Hochwart, Marburg, Biedl, Schuller, Golzieher, Sandri, Munzer şi Hoffstätter, ca acceptînd un antagonism hipofizo-epifizan.

Substanţa antigonadotropă este activă, după Engel, şi asupra unei substanţe hipofizare, extrasă din serul iepelor gravide, în a 50—65-a zi de sarcină. Această substanţă este inhibată de extractul epifizar. Dimpotrivă, acesta din urmă, nu influenţează acţiunea hormonului masculin. Autorul a întrebuinţat proba crestei de cocoş.

Substanţa activă a fost găsită nu numai în epifiza umană, dar şi în cea a boului, a porcului, a găinii, dar nu în cea a şobolanului (prin

implantare), ceea ce pare a fi datorat prea micii cantități de organ utilizată în aceste cercetări.

După Engel, tratamentul prelungit al șobolanilor și al iepurilor de casă, cu hormonul gonadotrop, determină formarea unei substanțe decelabile în serul sanguin și a căror acțiune este asemănătoare cu cea a extractelor epifizare. Șobolanii, cărora li se distruge, în prealabil, epifiza, prin cauterizare, nu mai produc această substanță, în urma tratamentului cu hormon gonadotrop.

Acțiunea hormonului tireotrop nu este constant inhibată la cobai.

Corelații epifizo-tiroidiene. Pe cînd anumiți autori (Demel, Akiyama) n-au observat modificări ale glandei tiroide la șobolanii epifizectomizați, Jzawa, Vecchi au constatat dimpotrivă o creștere a tiroidei, mai ales la femele.

Cercetările făcute de noi, cu G. Werner, au dus la rezultate analoge.

La rîndul său, Berblinger a observat, la un copil de două luni fără tiroidă, un aspect cvasi embrionar al epifizei, acest organ avînd, dimpotrivă, structura sa obișnuită la o femeie cu nanism hipotiroidian.

Într-un caz de mixedem, la o femeie cu hipoplazie tiroidiană, Vryman a notat că epifiza este mărită ca volum (9×5×4 mm).

Autorul citează cu această ocazie, cazurile de mixedem congenital ale lui Schulz și ale lui Wegelin, în care acest organ nu arăta nici o particularitate, pe cînd Trautman, la caprele tinere etiroidate, a găsit alterarea celulelor pineale cu proliferare de nevroglie și de țesut conjunctiv, cu diminuare de fibre nervoase și cu formarea de cavități, prin topirea maselor nevroglice.

La caprele adulte etiroidate a găsit parenchim normal, dar țesutul conjunctiv era mult proliferat. În afară de aceasta, a constatat hemoragii, plăci nevroglice și calcificări. Autorul pune aceste constatări, alături de cele făcute în atrofia epifizară la om.

În observația sa, Vryman a văzut numeroși corpi amilacei, lîngă recesul pineal. Aceste formațiuni au o oarecare afinitate pentru hematoxilină, dar nu așa de puternică ca cea a *acervulus*-ilor și în afară de aceasta nu sînt stratificate. Alte reacții arată de asemenea că nu era vorba de concrecții calcare.

În afară de aceasta se observă septuri conjunctive și nevroglice groase, care divid organul. În raport cu vîrsta bolnavei (49 de ani), s-a găsit în acest caz, foarte puține concreții calcare. Nici un fel de incluzii nucleare. Cîteva mastocite, cîțiva chiști prin topire nevroglică și o oarecare cantitate de pigment galben în jurul chistului.

Renton și Rusbridge, care au epifizectomizat șobolani, sacrificîndu-i după 340 de zile n-au observat modificări hipofizare, tiroidiene, la suprarenale, ovariene, testiculare, epididimare și nici ale globilor oculari.

Cu G. Werner am constatat că tiroida păsărilor tratate cu epifiză este mai dezvoltată ca aceea a martorilor. Aceasta este adevărat pentru cele 4 animale injectate (la care am cîntărit tiroida), cel puțin în ceea ce privește greutatea sa absolută. Greutatea relativă a fost de asemenea superioară la 3 din 4 cazuri. În ultimul caz (unde am păstrat 2 martori), greutatea a fost superioară față de cea a unui martor și inferioară față

de celălalt. Să adăugăm că Addair şi Chidster socot că extractul epifizar accelerează evoluţia larvelor la batracieni şi că Molfino a găsit că acest extract măreşte, ca şi tiroida, metabolismul bazal.

Corelaţii timo-epifizare. Mai mulţi autori, ca Vecchi, Lindberg şi Krauss au observat regresiunea timusului la animalele epifizectomizate.

Din contra, Jzawa a observat, mai ales la femele, mărirea acestui organ.

Aceeaşi constatare din partea lui Jokoh la animalele, cărora concomitent li s-au făcut castrarea şi epifizectomia.

Noi am observat, cu G. Werner, că timusul este mai dezvoltat la animalele tratate cu epifiză, decît la martori. Aceasta ar putea fi interpretat ca un sinergism funcţional. Însă, interpretarea cea mai verosimilă ne pare următoarea : injecţiile cu extract epifizar au împiedicat dezvoltarea şi activitatea testiculelor la animalele tratate, care deci se apropie de castraţi. Or, se ştie că involuţia timusului se face mai încet la acestea din urmă, decît la martori.

Faptele expuse mai sus, justifică afirmarea unei corelaţii timo-epifizare stabilită, după cît ni se pare, prin intermediul glandelor genitale.

Însă acţiunea celor două organe asupra acestora din urmă este mai mult de ordin opus. Extirparea epifizei stimulează ; cea a timusului inhibă dezvoltarea glandelor genitale la ambele sexe.

Tratamentul timic favorizează, iar cel epifizar exercită o acţiune inhibitoare asupra aceleiaşi dezvoltări.

În sfîrşit să mai adăugăm aici, că Rowntree, Clark, Steinberg şi Hanson (1936), cu un extract de epifiză, preparat după metoda hidrolitică a ultimului şi injectat la mai multe generaţii de şobolani, au observat o inhibiţie progresivă în creştere şi în acelaşi timp o accelerare a dezvoltării sexuale. Reamintim că, o asemenea exagerare a fost observată de asemenea, de aceiaşi autori, în urma unor injecţii cu extract timic, preparat după aceeaşi metodă. Dar, cu acest din urmă extract, creşterea a fost exagerată.

Corelaţiile paratiro-epifizare sînt încă şi mai puţin studiate, însă cercetările lui Candia, Molfino şi într-o oarecare măsură, cele urmărite de noi cu Maria Ştefănescu-Dragomireanu, cu Mărculescu sau cu G. Werner, probează că tratamentul epifizar şi cel paratiroidian intervin, paralel, în metabolismul calciului şi potasiului. Nu se poate afirma, pentru moment, dacă acţiunea extractelor epifizare are loc prin intermediul paratiroidelor.

Corelaţii suprareno-epifizare. Vecchi a observat creşterea suprarenalelor la şobolanii epifizectomizaţi, pe cînd Renton şi Rusbridge nu observă modificări.

Cu G. Werner am observat creşterea în greutate a suprarenalelor la 4 animale, cărora li s-au făcut injecţii cu extract epifizar. Toate aceste animale erau de sex masculin. La o găină injectată, suprarenalele au fost puţin mai dezvoltate decît la martoră.

Lehmann, Berblinger n-au observat alteraţii ale epifizei, la animalele suprarenalectomizate sau în sindromul Addison.

Corelații pancreato-pineale. Mai mulți autori, cum ar fi Krauss, Lindberg au observat atrofia epifizei, în urma extirpării pancreasului.

Pende, într-un caz de diabet, a observat celule epitelioide hipertrofice în epifiză, iar Orlandi și Guardini o cantitate importantă de celule „nervoase" tioninofile. Krauss a observat, dimpotrivă, diminuarea incluziilor nucleare.

La păsările injectate cu extract epifizar, greutatea pancreasului a fost variabilă, față de cea a martorilor, totuși superioară destul de des (Parhon și G. Werner).

Corelații hepato-epifizare. Problema este pînă acum foarte puțin studiată. Dacă ne referim la cercetările noastre cu G. Werner, pare să reiasă că, în cele mai multe cazuri, ficatul este mai voluminos la animalele injectate, decît la martori, la bărbați cel puțin. În cazul de teratom epifizar, studiat de noi cu Șt.-M. Milcu, celulele hepatice erau destul de bogate în granulații și chiar în picături lipoidice.

Corelații spleno-epifizare. Nu se poate afirma nimic precis asupra acestei probleme.

Corelații epifizo-orhitice și epifizo-ovariene. Corelațiile cele mai strînse și cele mai evidente sînt cele ale glandei pineale cu glandele genitale.

În genere, se poate admite că aceste corelații sînt de ordin antagonist, fără ca această afirmație să însemne că acest antagonism este de ordin direct.

Berger găsește că extractul epifizar acționează ca antagonist al hormonului folicular. Exercită o acțiune inhibitorie asupra creșterii ponderale a șobolanilor tineri și împiedică ciclul estral. Extractul influențează, favorabil, la femeile tinere, hemoragiile cauzate de hiperovarie. Substanța activă este hidrosolubilă. Injectată la femelele castrate, odată cu foliculina, acțiunea acesteia din urmă, este împiedicată.

Apinealismul suprimă frîna care împiedică dezvoltarea glandelor genitale, la ambele sexe, dar mai ales la masculi. Tratamentul cu extracte epifizare se opune la dezvoltarea testiculelor și, într-o mai mică măsură, după cît se pare la dezvoltarea ovarelor. Același tratament ca și hiperactivitatea epifizei dă rezultate mai puțin nete, cînd glandele genitale au atins deplina lor dezvoltare și funcționează activ.

Pe de altă parte, mai mulți autori au observat modificări ale epifizei, în urma castrării sau în caz de sarcină și chiar deosebiri între epifiza celor două sexe. După unii autorii, aceste modificări tind spre o stare hipofuncțională a glandei.

Astfel, Biach și Huttes, la pisicile de ambele sexe, castrate la vîrsta de 3—4 săptămîni și sacrificate după 7—8 luni, au observat rarefacția celulelor parenchimatoase cu degenerescența acestor elemente. Atrofia organului și rarefacția celulelor au fost de asemenea găsite de Pende la boi în comparație cu glanda taurilor.

Cercetările lui Aschner, Calvet, Andriani, Vercellana concordă cu precedentele.

Orlandi și Guardini, la un bărbat (55 de ani castrat din cauza unei tuberculoze testiculare, au notat raritatea celulelor epiteliale, glioza

organului şi absenţa de concreţii calcare. Ruggeri şi Pellegrini constatară, dimpotrivă, semne hiperfuncţionale. Acestea din urmă sînt de altminteri inconstante, după Pellegrini, şi dispar cîtva timp după castrare. Reamintim că Serteschi, Kolmer şi Loewy au obţinut rezultate negative.

Desogus (1935), la căţeaua gravidă, observă o involuţie progresivă a organului, foarte accentuată în ultima perioadă a sarcinii şi puţin după naştere. Autorul afirmă că există un antagonism între cuplul endocrin, glanda pineală-ovar şi tiroidă, suprarenale şi hipofiză.

In ceea ce priveşte sarcina, Aschner este de părere că epifiza se hipertrofiază, în această epocă. Scagliona, Eufinger admit de asemenea o stare hiperfuncţională.

Brandemburg (1929) a examinat 157 de epifize umane şi 82 de pineale de porc. Nu a putut observa diferenţe, din punct de vedere al sexului, şi nici la femei, în raport cu numărul sarcinilor.

Aceleaşi observaţii, în ceea ce priveşte structura organului. Concreţiile calcare sînt, de regulă, absente la copii şi pot lipsi chiar şi mai tîrziu. Dar, în genere, sînt găsite, în cantitate variabilă la indivizi mai în vîrstă. Ţesutul conjunctiv proliferează de asemenea paralel cu vîrsta.

După anumiţi autori, s-ar găsi chiar deosebiri, în ceea ce priveşte epifiza, la ambele sexe.

Astfel Ishikawa (1927) găseşte că prelungirea organului subcomisural, în apeductul Sylvius, este mai puţin accentuată la mascul (cîine), iar organul subcomisural este de asemenea mai puţin dezvoltat. Dimpotrivă, epifiza este, în genere, mai puţin dezvoltată la femele.

Se întreabă dacă rolul epifizei nu este mai important la masculi.

In fine, frecvenţa mult mai mare, a tumorilor epifizare la masculi, pare a pleda de asemenea pentru o corelaţie specială orhiepifizară.

PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA EPIFIZEI, DIN PUNCT DE VEDERE ENDOCRINOLOGIC

Studiul acesta arată că epifiza este o glandă, a cărei importanţă pentru organism nu pare neglijabilă.

Aşezată la polul superior al celui de al treilea ventricul, ea pare să împartă cu hipofiza, ependimul ventricular şi plexurile coroide, funcţiile hidrencefalocrine şi neurocrine, în sensul strîmt al cuvîntului.

Prin intermediul lichidului cefalo-rahidian, a cărui secreţie şi presiune pare s-o regleze, precum şi prin intermediul circulaţiei produselor de secreţie, epifiza contribuie, după cît se pare, să regleze nutriţia şi poate excitabilitatea centrilor nervoşi.

Acest rol merge alături de cel a hipofizei, faţă de care ea arată un anumit antagonism, precum şi de plexurile coroide.

Există, incontestabil, sindroame epifizare: anepifizare sau hipoepifizare precum şi hiperepifizare, cu toate că acestea din urmă sînt mai puţin studiate.

Sindromul macrogenitosomiei corespunde primelor. Un sindrom opus trebuie să reprezinte pe cel al hiperfuncţiei epifizare.

Anumiţi autori au făcut, este drept, rezerve asupra existenţei acestor sindroame, pe care ei le atribuie centrilor vegetativi periventriculari.

Din acest punct de vedere, se întîmplă pentru epifiză, ceea ce s-a intîmplat, acum cîţiva ani, pentru hipofiză.

Fără a diminua, prin aceasta, importanţa centrilor vegetativi este stabilit astăzi că, rolul hipofizei în organism este considerabil.

Rolul glandei pineale pare de asemenea a fi destul de important.

Rezerva sau opoziţia faţă de teoria epifizară a sindromului Pellizzi este bazată pe următoarele fapte:

Nu toate tumorile epifizei sînt întovărăşite, obligator, de macrogenitosomie.

Nu orice macrogenitosomie este întovărăşită de o tumoare sau o altă alterare a epifizei.

În legătură cu sistemul neuro-vegetativ, alteraţii a altor regiuni pot determina sindromul de care vorbim.

Desigur alterări ale sistemului neuro-vegetativ pot avea ca rezultat sindromul de care vorbim.

Dar, nu se poate afirma că în asemenea cazuri epifiza funcţionează normal.

În ceea ce priveşte tumorile acestui organ fără macrogenitosomie, se poate invoca conservarea parţială a ţesutului epifizar şi trebuie mai ales accentuat asupra faptului că pinealoamele nu trebuie nicidecum să determine sindromul de care vorbim, ci mai curînd un sindrom de ordin opus.

În sfîrşit, pentru participarea epifizei în macrogenitosomie, trebuie invocate şi faptele experimentale în care un sindrom asemănător a fost obţinut prin extirparea glandei, precum şi posibilitatea de a obţine experimental un sindrom opus, prin implantări de epifiză sau prin injecţii de extract epifizar.

Prin ce mecanism, epifiza frînează dezvoltarea şi funcţia glandelor genitale? O acţiune directă asupra organelor nu pare complet exclusă. Cercetările lui Engel admit că ea activează, influenţînd hipofiza sau mai degrabă, opunîndu-se acţiunii hormonului gonadotrop.

Extractele epifizare ar putea de asemenea, după acelaşi autor, să se opună acţiunii hormonului de creştere şi poate, după cît se pare, chiar şi acţiunii hormonului tireotrop.

După Fiandaca, aceleaşi extracte se opun acţiunii hormonului acetonemiant, ceea ce, după Engel, ar putea contribui la explicarea obezităţii, ce se observă în anumite cazuri de sindroame hiperepifizare. Prin acest mecanism ea ar interveni în metabolismul lipidelor.

În afară de funcţiile de care am vorbit, epifiza pare că intervine în metabolismul mineral şi mai ales în acela al calciului şi potasiului, şi ar putea avea o oarecare acţiune diuretică şi hipotensivă; intervenţia sa în compoziţia lichidului cefalorahidian pare cel puţin foarte verosimilă.

Însă toate aceste probleme sînt de-abia schiţate şi este locul a se face numeroase cercetări, pentru a se preciza exact importanţa sa, din aceste multiple puncte de vedere.

Modificările mucoasei vaginale, observate de Engel şi de alţi autori în urma injecţiilor cu extract epifizar, modificările lînei şi ale coarnelor, observate de Calvet la oile pinealectomizate sau, căderea părului notată de Engel la anumiţi şobolani sau şoareci, cărora li s-a injectat extract din acest organ la care alăturăm căderea penelor, notată cu G. Werner, la un cocoş şi un curcan, injectaţi, ne permit să punem cu Engel problema unei intervenţii a acestui organ în fenomenele de keratinizare.

ИЗУЧЕНИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Шишковидная железа включается в нейро-эндокринную систему. Ее местонахождение и анатомические связи, точно также, как и структура, вполне подтверждают эту концепцию.

Встречается как синдром недостаточности шишковидной железы, заключающийся в макрогенитосомии, так и синдром повышенной активности шишковидной железы с противоположной клинической симптоматикой.

Несмотря на все оговорки некоторых авторов, с трудом можно было бы отвергнуть наличие взаимосвязи между этими синдромами и отсутствием или же наоборот, избыточной функцией шишковидной железы.

Экспериментальное воспроизведение синдромов, о которых идет речь, дает прочное основание для уяснения патогенеза гипо- или гиперэпифизарных феноменов.

По-видимому, встречаются также случаи гиперэпифизарного ожирения.

Шишковидная железа, по всей вероятности, участвует в качественной и количественной регуляции ликвора и, верятно, воздействует также и на другие физиологические процессы. Она, по-видимому, принадлежит к гипотензивным образованиям, вызывает диуретическое действие и т. д.

Шишковидная железа находится в синергическом или антагонистическом функциональном взаимоотношении с другими эндокринными железами ; ее более выраженные антагонистические корреляции с мозговым придатком наиболее хорошо изучены. Не подлежит никакому сомнению наличие тимусо-эпифизарных корреляций.

Взаимодействия с половой сферой, по-видимому, осуществляются посредством мозгового придатка, зобной железы, а, может быть, и других желез внутренней секреции.

Лечение инъекциями эпифизарного экстракта показано при состояниях полового возбуждения, маточных кровотечениях и т. д. По-видимому, оно может дать некоторые результаты и при лечении олигофрении.

L'ÉPIPHYSE, AU POINT DE VUE ENDOCRINOLOGIQUE

RÉSUMÉ

L'épiphyse est une glande neuro-endocrine. Sa situation et ses connexions anatomiques, non plus que sa structure, ne laissent aucun doute à ce sujet.

Il existe un syndrome hypoépiphysaire, caractérisé par une macrogénitosomie, et il en existe un autre, hyperépiphysaire, accusant une symptomatologie clinique opposée.

Malgré les réserves de quelques auteurs, les relations de ces syndromes avec l'absence ou l'excès de fonction épiphysaire apparaissent difficiles à contester.

Le fait que les syndromes ci-dessus peuvent être reproduits par voie expérimentale offre un fondement solide à leur pathogénie an- ou hyperépiphysaire.

Il semble qu'il y ait également une obésité hyperépiphysaire.

Selon toutes probabilités, l'épiphyse ou glande pinéale intervient dans la régulation quantitative et qualitative du liquide céphalo-rachidien et semble également intervenir dans d'autres processus physiologiques. Elle semble appartenir aux glandes hypotensives, exercer une action diurétique, etc.

L'épiphyse se trouve en corrélation fonctionnelle de synergie ou d'antagonisme avec les autres glandes endocrines ; ses relations, plutôt antagonistes, avec l'hypophyse sont les mieux connues. Les corrélations thymo-épiphysaires semblent indubitables.

Les rapports avec les glandes génitales semblent s'établir en particulier par l'entremise de l'hypophyse, mais peut-être aussi par celle du thymus ou d'autres glandes endocrines.

Le traitement par injections d'extrait épiphysaire est indiqué dans les états d'excitation sexuelle, dans les ménorragies ; il semble avoir donné certains résultats dans les oligophrénies aussi.

BIBLIOGRAFIE

J. Calvet, *L'épiphyse,* Paris, Baillère, 1924.

P. Engel, *Die physiologische und palhologische Bedeutung der Zirbeldrüse,* în *Ergebnisse der Inneren Medizin* etc., vol. 50, Berlin, Springer, 1936.

E. Molfino, *Fiziopatologia della giandola pineale,* Roma, I. Pozzi, 1935

Academicianul C. I. Parhon la vîrsta de 56 ani

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

MODIFICĂRI BIOCHIMICE DUPĂ CAUTERIZAREA EPIFIZEI LA PĂSĂRI *

GLICEMIA

După anumiţi autori, epifiza ar juca un rol oarecare în reglarea metabolismului glucidic.

Astfel, după Orlandi şi Guardini, în majoritatea cazurilor de diabet, s-a găsit în epifiză o însemnată cantitate de celule tioninofile.

Krauss, în aceeaşi glandă, a observat, mai rar, incluzii nucleare, Pende, în cazuri de diabet zaharat, a notat, în epifiză, celule epiteliale hipertrofice, cărora le atribuie un rol secretor mai activ.

După părerea lui Popescu-Inoteşti, există un antagonism între acţiunea extractelor epifizare şi insulină.

Cîţiva autori, ca Pratt, Mc. Cord, au observat apariţia de glicozurie în urma injecţiilor cu extracte epifizare. Jordan şi Eyster, cu acelaşi extract, au obţinut creşterea diurezei cu glicozurie.

Dressel, ca şi unul din noi (C. I. Parhon) cu Dragomireanu şi Mărculescu, în cercetări anterioare, n-au constatat că extractele de epifiză ar influenţa glicemia.

G. Frada, injectînd pe cale intramusculară un extract apos de 100 mg de epifiză, în prealabil deshidratată cu acetonă, a provocat la iepurele de casă o coborîre a glicemiei destul de constantă, dar nu prea accentuată. Dimpotrivă, extractul cloroformic produce o mică hiperglicemie de 20—25%, care se menţine două ore. Acest din urmă extract, care provoacă singur o uşoară hiperglicemie, nu este în stare să oprească hipoglicemia insulinică.

Acelaşi autor a putut stabili că extractul apos poate inhiba hiperglicemia, determinată de injecţia cu 100 Uş de prolan.

---

* In colaborare cu G. M. Cahane. Publicat în Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1939, nr. 6.

Intr-o notă anterioară, am arătat că injectarea de extract epifizar la rățoi tinde să mărească depozitele de glicogen ale ficatului.

Cercetarea noastră a fost efectuată pe 6 perechi de păsări (3 perechi de pui și 3 perechi de cocoși), cărora le-am cauterizat epifiza; ni s-a părut interesant să le dozăm glicemia. Am folosit metoda Sang-Weiss.

Perechile au fost de greutate și vîrstă apropiată.

Iată rezultatele :

	Greutatea (g)		Glicemie (mg %)
	inițială	finală	
1. Pui VI operat 9.1—6.II.1939	1010	1 300	169 166
Pui martor X	950	1 160	154 164
2. Pui XI, operat 9.I.—6.II.1939	800	970	185 177
Pui martor II	740	850	150 161
3. Pui IX, operat 6.XI.1938—9.II.1939	440	1 450	124 165
Pui martor VIII	480	1 700	121 135
4. Cocoș XX operat 15.IV.1938—9.II.1939	900	1 880	173 177
Cocoș martor III	870	2 050	157 179
5. Cocoș XXIX operat 15.IV.1938—16.II.1939	450	1 770	146 161
Cocoș martor VII	500	1 590	157
6. Cocoș XXVII operat 9.IX.1938—21.II.1939	560	1 660	142 139
Cocoș martor XIV	600	2 160	142 146

In total, am practicat 24 de dozări, 12 la cele operate și 12 la martori. De șapte ori am găsit mărită glicemia, de 4 ori micșorată, o singură dată era nemodificată. La păsările a căror epifiză a fost cauterizată, glicemia a variat între 124 și 177 mg%, cu o medie de 158 mg%, pe cînd la martori cifrele au variat între 121 și 173 mg% cu o medie de 150 mg%.

Reiese din cercetările noastre, cu toate că cifrele n-au prezentat diferențe importante, că în general cauterizarea epifizei tinde să provoace, la 28 de zile pînă la 3 luni de la operație, o ușoară tendință la hiperglicemie.

CALCEMIA, KALIEMIA ȘI RAPORTUL Ca/K

După anumiți autori, epifiza influențează și metabolismul mineral, mai cu seamă al calciului (Candia, Molfino).

In această notă, înainte de a comunica propriile noastre rezultate, vom reaminti că metabolismul calciului, la om și la cîine a fost studiat

de Candia. După acest autor injecţia intravenoasă de extract epifizar produce creşterea calcemiei. Mărind doza de extract, calcemia poate atinge un nivel considerabil. Unul din noi (C. I. Parhon), cu Dragomireanu şi Mărculescu, a studiat calcemia şi potasemia la 18 cîini. Extractul epifizar Richter a fost injectat pe cale intravenoasă. S-a administrat 1 ml. din acest preparat. După o jumătate de oră, s-au făcut prelevări de sînge.

Cele 2 medii (înainte şi după injecţii) au fost 0,112 şi de 0,110 g‰. La martori, media a fost de 0,107 g‰ după prima prelevare şi de 0,109 g‰, după a doua. Cercetarea potasemiei a dat medii de 0,1777 şi 0,170 g‰ la animalele injectate şi de 0,169 şi 0,164 g‰ la martori. Deci, o tendinţă spre mărirea calciului şi a potasiului, în sînge.

C. I. Parhon şi G. Werner, la doi răţoi injectaţi cu epifizan, au găsit în medie 0,124 g‰ şi la martori 0,112 g‰ ; kaliemia a fost de 0,081 g‰ la injectaţi şi de 0,092 g‰ la martori ; deci calcemia a crescut şi potasemia s-a micşorat.

Avînd la dispoziţia noastră un lot de şase perechi de păsări (3 cocoşi şi 3 pui) cu epifiza cauterizată, am crezut interesant să studiem calcemia şi potasemia.

Perechile au prezentat o greutate iniţială, variind între 440 şi 950 g şi o greutate finală de 850—2050 g. Dozările au fost făcute între o lună şi 8 luni de la cauterizarea epifizei.

La cele 6 dozări ale calcemiei, aceasta a fost găsită de 5 ori micşorată şi o dată mărită la păsările operate. La păsările cauterizate variaţiile au fost între 0,116 şi 0,155 g‰ cu o medie de 0,128 g‰. La martori, oscilaţiile au fost cuprinse între 0,118 şi 0,150 g‰ cu o medie de 0,129 g‰.

Kaliemia a fost găsită de 3 ori mai mică şi de 3 ori mai mare la păsările operate, faţă de martori. La păsările operate oscilaţiile au fost cuprinse între 0,130 şi 0,227 g‰, cu o medie de 0,178 g‰ ; la martori, variaţiile au fost cuprinse între 0,140 şi 0,241 g‰ cu o medie de 0,179 g‰.

Raportul Ca/K a fost de 0,71 la păsările operate, faţă de 0,72 la martori.

În concluzie, cu toată tendinţa slabă spre o micşorare a calcemiei la păsări după cauterizarea glandei pineale, aceasta se menţine în limitele normale. Kaliemia şi raportul Ca/K nu au fost nici ele influenţate.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ КАУТЕРИЗАЦИИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПТИЦ

РЕЗЮМЕ

Исследования, произведенные на петухах и цыплятах с каутеризацией шишковидной железы, показали, что указанное хирургическое вмешательство имеет тенденцию вызывать в промежуток времени от 28 дней

до 3 месяцев состояние незначительной гипергликемии. Количество кальция в крови проявило некоторую тенденцию к снижению, но все же сохранилось в пределах нормы, а количество калия — не изменилось.

MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES CONSÉCUTIVES À LA CAUTÉRISATION DE L'ÉPIPHYSE CHEZ LES OISEAUX

RÉSUMÉ

Des recherches effectuées sur des coqs et sur des poulets, dont l'épiphyse avait été cautérisée, ont permis de constater que cette intervention tend à provoquer — dans un intervalle de 28 jours jusqu'à 3 mois — une légère tendance à l'hyperglycémie. La calcémie a incliné vers une diminution, mais s'est néanmoins maintenue entre les limites normales. La kaliémie n'a pas été influencée.

MODIFICĂRILE MORFOLOGICE ALE SISTEMULUI ENDOCRIN LA ȘOBOLANII EPIFIZECTOMIZAȚI *

Intr-o altă comunicare, am arătat motivele care au făcut ca funcția endocrină a epifizei să fie încă discutată. Aceste cauze, de ordin tehnic, au dus la rezultate experimentale contradictorii şi la concluzia multor autori că epifiza este mai degrabă un rest glandular fără importanță pentru economia organismului. Chiar sindromul macrogenitosomiei precoce este considerat încă de mulți autori ca fiind datorit mai mult compresiunii exercitate de formația tumorală asupra centrilor nervoşi, decît unei interesări a glandei însăşi.

Prin tehnica întrebuințată de noi, am arătat că nu se produc leziuni nervoase sau hemoragii, iar mortalitatea intra- sau post operatorie a animalelor este destul de redusă. Prin această tehnică se poate studia în condiții optime anepifizia experimentală, atît la şobolani, cît şi la cobai.

Intr-o altă comunicare, am arătat modificările greutății corporale, ca şi modificările ponderale ale unora dintre glandele endocrine, la şobolani epifizectomizați, sacrificați la 60—70 de zile după intervenția operatorie. Modificările observate au fost deosebite după sex, diferențele cele mai mari întîlnindu-se la gonade, suprarenale şi timus. Astfel, pe cînd la mascul, testiculele ca şi suprarenalele sînt mult mărite față de martori, greutatea timusului fiind dimpotrivă scăzută, la femele, greutatea ovarelor este uşor scăzută față de a martorelor, observîndu-se dimpotrivă o moderată creştere în greutatea timusului. In ceea ce priveşte suprarenalele, creşterea este în general mai puțin importantă față de aceea întîlnită la masculi.

In lucrarea de față, prezentăm modificările histologice ale diferitelor glande endocrine, aparținînd animalelor sacrificate la 60—70 de zile după epifizectomie. In afară de martorii normali, cercetări histologice au fost făcute şi pe o serie de animale care au suferit acelaşi traumatism operator (decalotarea), fără însă ca epifiza să fie ridicată. Examenul

---

* In colaborare cu M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 1—2.

a fost făcut pe 40 de animale impubere, dintre care jumătate epifizectomizate, iar jumătate martori normali şi decalotaţi. La animalele epifizectomizate s-a făcut controlul histologic al regiunii periepifizare.

HIPOFIZA

La martorii normali, lobul anterior are caracterul unei glande active. Nucleii sînt mari, pînă la 6µ, veziculoşi şi au cromatina distribuită în grămezi mici, mai rar cu aspect pulverulent. Nucleolul central este vizibil la cea mai mare parte din celule. Aspectul nucleilor este asemănător, indiferent de tipul celular. În general, predomină celulele cromofobe, 63,2%, dintre care cea mai mare parte sînt de tipul principal, 51%; numai 12,2% sînt cromofobe vacuolate. De semnalat prezenţa a numeroase zone de proliferare alcătuite din grămezi de 20—40 de nuclei mari, veziculoşi, fără protoplasmă diferenţiată. În zona periferică a lobului, se întîlnesc celule cromofobe mari, pînă la 16µ, cu protoplasma palidă, rar vacuolată şi nuclei polimorfi, uneori giganţi, pînă la 7,5µ, alteori cu tendinţă la omogenizare.

Celule eozinofile, foarte numeroase, 35,8%, sînt mici, între 9 şi 12µ, rareori 15µ. Protoplasma este fin granulată, uneori cu aspect omogen. În cordoanele eozinofile, se întîlnesc uneori grămezi nucleare cu aspect de zone proliferative. Celule cianofile, excepţional de rare, 1%, au protoplasma slab granulată.

Vascularizaţia este moderat accentuată, întîlnindu-se numeroase capilare dilatate. În lobul intermediar şi posterior, nimic deosebit de semnalat.

Martori decalotaţi. Lobul anterior are în linii mari aspectul întîlnit la martorii normali. Cromofobele, 67%, sînt în mare parte de tip principal, dar pot atinge şi la aceste animale dimensiuni mari, pînă la 15—18 µ; în acest caz avînd protoplasma palidă, slab granulată şi nuclei gigantoizi. Aceste celule se întîlnesc îndeosebi în zonele periferice ale lobului. Eozinofilele sînt uşor reduse numeric faţă de martorii normali, 28%, dar granulaţiile sînt mai mari şi formele de involuţie mai rare. De semnalat relativ frecvente forme binucleate. Celulele cianofile sînt mai frecvente, 7%, se găsesc îndeosebi în regiunile periferice, sînt mari, pînă la 18µ, palide, slab granulate, uneori cu aspect amfofil. Se întîlnesc numeroase forme de trecere între celulele cromofobe şi bazofile, din care probabil fac parte celulele amintite mai sus. De semnalat de asemenea la unele celule cromofile, tendinţa de precipitare a granulaţiilor însoţită de o tendinţă la omogenizare şi picnoză nucleară.

Vascularizaţia este mai accentuată. Capilarele, uneori fără perete, sînt dilatate şi conţin plasmă vacuolată. Se întîlnesc frecvente hematii în spaţiile intercelulare.

În locul intermediar, zonele de proliferare sînt mai reduse faţă de martorii normali, iar în lobul posterior, blocurile de coloid sînt mai frecvente şi vascularizaţia mai accentuată. De semnalat prezenţa de hematii în spaţiile interfibrilare, ca şi o uşoară infiltraţie eozinofilă.

La animalele epifizectomizate, aspectul este cu totul deosebit față de acel al martorilor normali sau decalotați. Zonele de profilare sînt reduse ca frecvență și formate din 10—20 de nuclei. Polimorfismul nuclear este mai accentuat, nucleii sînt rotunzi sau alungiți și au dimensiunile între 3 și 9μ. Cromatina este distribuită în grămezi mari, rareori uniform, predominînd în zona periferică. Nucleolul central sau periferic este voluminos, eozinofil, uneori gigant, cu aspect coloidizat. Formele de involuție sînt frecvente. Celulele cromofobe sînt de asemenea reduse numeric aproximativ 52% și au în general protoplasma granulată, slab bazofilă.

Se întîlnesc numeroase forme de trecere spre cianofile, cu creșterea treptată a dimensiunilor de la 9—12μ la 22,5μ și cu creșterea numărului granulațiilor cianofile. Cianofilele foarte numeroase, într-o proporție de 30%, au în cea mai mare parte nuclei giganți, ovalari, în formele de involuție luînd aspectul de semilună sau avînd tendința la picnoză nucleară. Eozinofilele sînt de asemenea deosebite, mult reduse numeric, 18%, au dimensiunile apropiate de ale bazofilelor și de cele mai multe ori granulațiile bazofile din zona perinucleară, granulațiile eozinofile persistînd în regiunea periferică. Uneori, au tendința la confluare, cu pierderea peretelui celular. Ceea ce impresionează însă la aceste celule este forma de degenerescență nucleară ce se întîlnește. Nucleii devin voluminoși, nucleolul nu se mai distinge și cromatina se precipită la periferie în grămezi mari eozinofile cu aspect coloidizat. Nucleii pot atinge dimensiuni gigante, pînă la 18μ, apărînd ca formații chistice, înconjurate de membrana nucleară, în interior găsindu-se granulații mari eozinofile, cu aspect translucid. De cele mai multe ori, aceste granulații păstrează distribuția periferică, alteori însă ocupă întreg lumenul. Aceste zone de degenerescență hidropică nucleară sînt foarte frecvente, la acest nivel întîlnindu-se toate formele de trecere de la nucleul cu aspect normal pînă la forma chistică. De semnalat că, în unele cazuri, nu se mai întîlnesc formele de trecere, ci numai formațiile chistice, ca și cînd acest proces de involuție este stins. În unele cazuri se întîlnesc, ca și la martorii decalotați, tendințe la precipitarea granulațiilor protoplasmatice, care diferă prin volum și caractere de cele nucleare, rezultate prin procesul de hidropizie.

Vascularizația este accentuată, capilarele sinusoidale încărcate cu hematii, mai rar cu plasmă vacuolată. În unele cazuri, se observă o hiperemie accentuată în zona subcapsulară, cu compresiunea cordoanelor celulare învecinate.

În lobul intermediar, nimic de semnalat ; zonele de proliferare sînt în mare parte din cazuri, excepționale.

Lobul posterior este format dintr-un țesut fibrilar dens, cu puține spații clare. Celulele nevroglice sînt mai frecvente. Nucleii sînt voluminoși, cu cromatina pulverulentă și nucleol vizibil. Blocurile de coloid sînt mai numeroase și mai voluminoase, cu diametrul de 15 pînă la

22,5μ. Persistența unei umbre nucleare pare a demonstra uneori proveniența din celule bazofile involuate, probabil emigrate din lobul intermediar.

Modificările observate în hipofiză au fost în general mult mai importante la masculi și relativ reduse la femele.

TIROIDA

La martorii *normali* este formată din foliculi de dimensiuni variabile, între 30 și 105μ, cu o medie de 52,5μ. Celulele foliculare sînt predominent înalte, între 9 și 15μ, într-o proporție de 70% ; 28% sînt între 6 și 9 μ și numai 1,5% din ele sînt de tip endoteliform, acestea din urmă fiind mai frecvente în zonele periferice. Nucleii sînt în cea mai mare parte veziculoși, cu cromatină puțină, distribuită periferic și nucleolul vizibil la cea mai mare parte din nuclei. Formele picnotice sînt excepționale. Nucleul este situat de multe ori în centrul celulei, mai rar la polul apical și, în mod excepțional, la polul bazal. Protoplasma este în general granulată și numai excepțional microvacuolată. De semnalat relativ frecvente zone de proliferare ale peretelui folicular.

Coloidul este palid și în mare parte conține vacuole de resorbție. In unii foliculi se întîlnesc celule descuamate, în diferite faze de dezagregare protoplasmatică și nucleară.

Țesutul interstițial are o dezvoltare medie și este format din celule cu caractere asemănătoare celor foliculare.

Vascularizația este moderat accentuată.

La martorii decalotați, aspectul tiroidei este în general asemănător celui întîlnit la animalele normale. Foliculii sînt mai largi, cu dimensiunile între 45 și 100 μ, media fiind de 67,5μ. Și în aceste cazuri este o predominanță a celulelor înalte, dar numai 48% au dimensiunile între 9 și 15 μ ; în mare parte, 44%, dimensiunile sînt între 6 și 9μ, proporția fiind aproximativ egală între celulele prismatice și cele cubice. Intr-un număr destul de redus, 8%, se întîlnesc celulele de tip endoteliform. Nucleii sînt așezați în centrul celulei sau bazal, mai rar avînd poziția apicală. Zonele de proliferare sînt mai reduse față de martorii întregi, de asemenea, zonele de descuamare ; în schimb formele de involuție nucleară sînt mai frecvente.

Coloidul este mai dens și vacuolele de resorbție mai puțin frecvente. Țesutul interstițial mai redus, cu caracterele descrise. Vascularizația este în general scăzută.

La *animalele epifizectomizate,* aspectul este mult diferit. Ceea ce impresionează este prezența unui edem important interfolicular, care comprimă mare parte din foliculii tiroidieni. In unele cazuri edemul are un aspect hialin și conține, în grosimea lui, resturi de celule tiroidiene ; în altele, este invadat de elemente conjunctive, transformîndu-se în largi cordoane conjunctive, mai accentuate în regiunea periferică a glandei. La

parte din animale, edemul nu mai persistă decît în unele regiuni centrale, glanda tiroidă fiind brăzdată de cordoane groase de țesut conjunctiv, pe cînd la altele transformarea conjunctivă este minimă, predominînd aspectul edematos.

Foliculii tiroidieni sînt în general mici, între 12 și 67,5 μ, cu o medie de 30μ. În mare parte, foliculii au o formă neregulată, mai mult alungită, din cauza compresiunii produse de edemul sau cordoanele conjunctive interfoliculare. Celulele tiroidiene sînt în acest caz turtite, cu înălțimea între 4,5 și 6 μ, în cea mai mare parte de tip endoteliform și au nucleii picnotici. Într-unii foliculi se întîlnesc descuamații intense ale peretelui. Coloidul este dens, eozinofil, fără vacuole de resorbție. Uneori, coloidul este dispărut, iar foliculii turtiți și cu descuamațiile celulare formează o masă compactă de celule involuate. În zonele mai puțin edemațiate, foliculii sînt formați din celule rotunde, balonizate, cu protoplasma intens vacuolizată și nuclei picnotici, mai rar polimorfi, cu cromatina vizibilă. Coloidul este mai puțin dens și are vacuole de resorbție, îndeosebi în dreptul celulelor intens vacuolizate. Uneori, celulele acestor foliculi sînt dislocate, coloidul pătrunzînd pînă la membrana bazală. Celulele își păstrează aspectul vacuolizat, dar conțin în protoplasmă mici picături cu reacțiile tinctoriale asemănătoare coloidului folicular. Alteori, peretele folicular este rupt, iar coloidul pătrunde în spațiile interfoliculare.

Aceste aspecte variază de la caz la caz, la unele predominînd tipul de celule endoteliforme prin compresiunea edemelor sau cordoanelor conjunctive, pe cînd la altele, tipul de celule cu degenerescență vacuolată. Relativ rareori se întîlnesc foliculii activi cu proliferări intense ale peretelui folicular. Acești foliculi sînt formați din celule prismatice, cu nuclei veziculoși și cromatina pulverulentă. Coloidul este fluid și are vacuole de resorbție. Acești foliculi apar ca zone active de compensație față de zonele alterate.

Țesutul interstițial este în general redus, fiind format din mici nuclei veziculoși într-o protoplasmă nediferențiată. Vascularizația este scăzută.

Modificările din tiroidă s-au întîlnit atît la animalele femele, cît și la masculi, existînd totuși deosebiri de intensitate. La femele procesul este în general mai redus, edemul fiind mai puțin important și procesul de compresiune mai puțin accentuat. Astfel, procentul celulelor endoteliforme este numai de 28% ; majoritatea, 43 %, sînt celule cu degenerescență vacuolară, iar 29% sînt celule de tip prismatic. Foliculii cu vacuole de resorbție sînt mai frecvenți, iar țesutul glandular interstițial, mai dezvoltat. Spre deosebire, la masculi procesele de degenerescență sînt mai accentuate. Edemul este mai întins, persistînd ca atare în zona centrală a glandei și continuîndu-se în zonele periferice cu cordoane conjunctive hialinizate sau scleroase. Zonele de compresiune sînt mai întinse, proporția celulelor picnotice fiind de 42%, iar a celulelor vacuolizate de 48%, numai într-o proporție de 10% întîlnindu-se celule tiroidiene active.

PARATIROIDELE

La animalele martore, paratiroidele au un aspect uniform, fiind formate din celule mici, dense, cu limitele puţin precise. Protoplasma este densă, închisă (celule întunecate). Nucleii sînt ovoizi, uşor polimorfi, au cromatina distribuită uniform şi nucleolul este vizibil la unele din celule. Vascularizaţia este mult mai redusă.

La animalele decalotate, aspectul este asemănător celui întîlnit la animalele martore întregi.

La animalele epifizectomizate, paratiroidele sînt formate din celule mari, între 15 şi 18 μ, în cea mai mare parte microvacuolate sau intens vacuolate. Celulele microvacuolate sînt mai frecvente în centrul glandei, pe cînd în zona periferică predomină celulele intens vacuolate. Într-o proporţie mai redusă se întîlnesc celule cu protoplasma fin granulată, palide. Nucleii sînt veziculoşi, uşor polimorfi, cu cromatina pulverulentă. În unele cazuri, se întîlnesc mici insule de celule involuate, în zona de contact cu glanda tiroidă. Este posibil ca această involuţie să fie datorită compresiunii exercitate la acest nivel de edemul din glanda tiroidă.

TIMUSUL

La martorii normali, zona corticală a timusului are o grosime de 180 μ şi este formată din timocite tinere, cu nuclei predominanţi mari între 6 şi 7,5 μ. Nucleii au cromatina abundentă, distribuită în grămezi periferice şi sînt în cea mai mare parte binucleolaţi. Protoplasma este extrem de redusă, abia vizibilă sub forma unui inel perinuclear. Regiunea externă a corticalei are aspectul unei zone de intensă proliferare.

În zona medulară, se remarcă de asemenea o predominenţă netă a elementelor de tip limfoid. Celulele epiteloide sînt şi aici destul de rare, formînd insule de 2—3 celule. Celulele sînt mari, pînă la 22,5 μ şi au protoplasma slab eozinofilă, omogenă, cu aspect hialin, uneori cu mici picături coloide în interior, excepţional vacuolată. Nucleii sînt mari, cu diametrul pînă la 12 μ, cu cromatina pulverulentă şi cu nucleol central, uneori cu fenomene de cromatoliză. Corpusculii Hassal sînt foarte rari şi mici, formaţi din 2—3 celule.

Vascularizaţia este accentuată, observîndu-se o moderată vasodilataţie.

La martorii decalotaţi, aspectul este foarte asemănător, zonele de proliferare fiind totuşi mai puţin accentuate. La fel la vascularizaţie. În rest, nimic deosebit de semnalat.

La *animalele epifizectomizate,* corticala este redusă, grosimea ei fiind în medie de 90 μ. Timocitele sînt mai puţin dense, nucleii fiind de asemenea mai mici, în medie de 4,5 μ. Cromatina este puţin vizibilă, la fel nucleolii ; în general, nucleii au tendinţă la omogenizare. Zonele de proliferare sînt de asemenea excepţionale. Celulele epiteloide sînt mai frecvente, cu protoplasma palidă, şi nucleul veziculos, cu cromatina aproape dispărută.

In zona medulară se remarcă o moderată predominență a elementelor limfoide. Celulele epiteloide sînt mult mai numeroase față de martori, formînd insule de 3—12 celule. Celulele au caracterele descrise, protoplasma are aspect hialin, fiind în mod frecvent intens vacuolată. Nucleii sînt la fel de mari, cei mai mulți cu fenomene de cromatoliză, persistînd numai membrana nucleară; puțini au cromatina pulverulentă. Corpusculii Hassal sînt mai numeroși, mai mari, formați din 4—5 celule, cu protoplasma eozinofilă, coloidizată.

Vascularizația este mult redusă, comparativ cu aceea întîlnită la martori.

SUPRARENALELE

La martorii normali capsula conjunctivă este subțire, fiind formată din 2—3 straturi conjunctive.

Grosimea glomerularei este în medie de 67,5 μ și este formată din celule mari, între 10,5 și 18μ, cu protoplasma ușor alveolizată. Nucleii sînt de asemenea voluminoși, pînă la 6μ și au cromatina cu distribuție uniformă și nucleol vizibil. In regiunea de contact cu fasciculata, sînt zone de proliferare foarte active, în unele cazuri, ocupînd întreaga grosime a glomerularei.

Fasciculata este formată din celule de dimensiuni variabile, între 9 și 10μ, fin alveolizate, cu o încărcare lipidică medie. Acest tip celular este mai frecvent în zona externă a fasciculatei, în zona internă predominînd celulele mai mici, fin granulate. Celulele întunecate propriu-zise cu omogenizare protoplasmică și nucleară sînt excepționale.

In zona reticulară, celulele sînt mici, între 7,5 și 9 μ, poliedrice, cu protoplasma granulară. In mod excepțional, au tendință la alveolizare, mai mult de omogenizare protoplasmică și nucleară. Vascularizația este în general redusă.

Medulara are un aspect uniform, fiind formată din celule mari, pînă la 22,5 μ, în cea mai mare parte palide, cu protoplasma fin granulată, rareori microvacuolată. Nucleii, de asemenea mari, de 6 pînă la 7,5 μ, veziculoși, săraci în cromatină. Se întîlnesc relativ frecvent și cu deosebire în regiunea centrală, zone formate din celule mai mici, fără limite celulare precise, cu nuclei mai bogați în cromatină. Vascularizația este moderat accentuată.

La *martorii decalotați,* aspectul suprarenalei nu este mult deosebit. Capsula este de asemenea subțire, formată din 2—3, rareori 4 straturi conjunctive.

Grosimea glomerularei este sensibil asemănătoare. In zona externă a glomerularei sînt celulele mari, fin alveolizate, care conțin nuclei ovoizi, cu cromatină pulverulentă și nucleol vizibil. Zona de proliferare este de asemenea activă.

Celulele fasciculatei ating dimensiunile de 22,5 μ și au protoplasma alveolizată sau micovacuolată. In zona internă, predomină de asemenea celulele granulate. Nucleii sînt voluminoși, între 6 și 7,5 μ, mulți sînt binucleolați. Celulele de tip involuat sînt excepționale.

Reticulara, bine dezvoltată, este formată din celule granulate, parte alveolizate. Se întîlnesc mici zone de proliferare și destul de rar, celule cu involuție protoplasmică și nucleară. Vascularizația este și la aceste animale mai mult redusă.

Medulara are același aspect, zonele de proliferare fiind mai reduse față de martorii normali ; la fel vascularizația.

La animalele epifizectomizate, suprarenalele au un aspect mult mai activ. Capsula conjunctivă nu are nimic particular.

Glomerulara este mai îngustă, în medie cu o grosime de 55 μ și formată în zona externă din celule de tip spongiocitar, mai mult sau mai puțin vacuolate. Nucleii au caracterele descrise. În unele cazuri, în această zonă se întîlnesc mici masse de protoplasmă alveolizată, formate din fuzionarea mai multor celule.

Zonele de proliferare sînt în general active, ocupînd în unele regiuni întreaga grosime a glomerularei.

Fasciculata este formată în zona externă din celule mari, între 22,5 și 25 μ, cu protoplasma intens vacuolizată (încărcare lipidică, masivă). În zona internă, celulele sînt mai mici, între 12 și 18 μ, dar au o încărcare lipidică asemănătoare. Nucleii au caracterele descrise, majoritatea sînt mari, între 7,5 și 9 μ, cu cromatina distribuită uniform sau în grămezi periferice și sînt uni- sau binucleolați. Relativ frecvent se întîlnesc celule binucleate, celulele întunecate, de involuție, fiind mai rare.

Zona reticulară este aproape în întregime formată din celule cu protoplasma alveolizată. Nucleii sînt rotunzi, cu cromatina distribuită în grămezi mari, periferice și nucleol central, parte din nuclei avînd tendința de omogenizare. Zonele de proliferare sînt excepționale. De semnalat că în zona de contact cu medulara, cordoanele de celule reticulare se prelungesc în grosimea medularei. Vascularizația este foarte accentuată, îndeosebi în această zonă, întîlnindu-se capilare dilatate, încărcate cu hematii și plasmă vacuolată.

Medulara are un aspect mai puțin uniform față de martori și mai activ. Predomină și la aceste animale celule mari, palide, în parte vacuolate. Nucleii au același aspect veziculos, în mare parte din nuclei întîlnindu-se procese de cromatoliză, cu dispariția cromatinei și persistența numai a membranei nucleare. În afara acestor celule, se întîlnesc, în număr redus, celule cu protoplasma intens granulată și cu nuclei bogați în cromatină ; de asemenea zone de proliferare, formate din nuclei giganți, sau celule involuate, cu omogenizare protoplasmică și nucleară. Vascularizația este intensă, cu vasodilatație accentuată.

În ceea ce privește deosebirile după sex, acestea sînt, ca și pentru glanda tiroidă, mai mult în raport cu intensitatea reacției. Astfel, la femele, reacția cortico suprarenalei este mai redusă, încărcarea lipidică mai moderată, de asemenea vascularizația, pe cînd la masculi, reacția este mult mai puternică, și în ce privește încărcarea lipidică, și în ce privește aspectul congestiv. Astfel, în unele cazuri se întîlnesc chiar zone hemoragice și modificări de structură, îndeosebi în corticosuprarenală. Capsula conjunctivă este, în unele regiuni, foarte groasă, cu aspect edemațiat din cauza hemoragiei subcapsulare. În glomerulară, ca și în fasciculată, se

întîlnesc vasodilataţii intense, capilare, cu diametrul pînă la 180 μ şi zone hemoragice întinse, care produc dislocări celulare. De semnalat totuşi că spongiocitele care se întîlnesc între capilarele dilatate nu par a fi suferit procesul de compresiune. Celulele păstrează caracterele active, sînt intens alveolizate şi au nucleii cu cromatina distribuită periferic şi nucleol central, rareori avînd tendinţa la omogenizare. În unele zone, se întîlnesc chiar grămezi nucleare cu aspect proliferativ. În reticulară se întîlnesc hemoragii discrete la zona de contact cu medulara, cu infiltrare plasmatică şi mai puţin eritrocitară.

Medulara este mai puţin modificată după sex.

TESTICULUL

La *martorii normali masculi,* în vîrstă de aproximativ 3 luni, testiculul este în stadiu prepuber. Diametrul tubilor seminiferi este între 150 şi 180 μ. În medie, în 28% din tubi sînt prezente numai spermatogoniile, spermatocitele în 25%, spermatogonii, spermatocite şi prespermatide, în 16%. În afara acestor elemente se întîlnesc şi spermatide şi numai 4% conţin şi spermatozoizi. Proporţia la sută a diferitelor elemente ale liniei seminale este următoarea: spermatogonii 48%, spermatocite 33%, prespermatide 6%, spermatide 10%, spermatozoizi 3%. Mitozele sînt relativ scăzute, în medie 0,55%.

Ţesutul interstiţial este redus şi, pe cît se pare, şi cu activitate redusă. Se întîlnesc în spaţiile intertubulare sub forma unor mici insule de 6—10 celule mici, pînă la 9 μ, cu protoplasma omogenă şi nuclei cu cromatină puţin distinctă, dar cu nucleolul vizibil.

La *martorii decalotaţi,* aspectul este asemănător, dar mai puţin evoluat: nu se întîlnesc spermatozoizi. Tubii seminali au diametrele între 120 şi 150 μ şi procentele tubilor, după stadiul liniei seminale, este următorul: 32% tubi cu spermatogonii şi spermatocite, 55% tubi cu spermatogonii, spermatocite şi prespermatide şi 13% cu spermatogonii, spermatocite, prespermatide şi spermatide. Procentul elementelor liniei seminale este: spermatogonii 51%, spermatocite 38%, prespermatide 8%, spermatide 3%, spermatozoizi 0%. Mitozele sînt mai rare, numai 0,42%. Ţesutul interstiţial are aspectul întîlnit la martorii normali.

La *animalele epifizectomizate,* spermatogeneza este foarte activă. Tubii seminiferi sînt mai mari, diametrul lor variind între 165 şi 225 μ. Aproape în totalitate, 88%, tubii seminiferi conţin spermatozoizi, numai în 12% întîlnindu-se tubi cu elemente seminale evoluate pînă la stadiul de prespermatide sau spermatide. De notat că, la unele animale, în aceşti tubi fără spermatozoizi, se observă fenomene de involuţie a elementelor incomplet diferenţiate, îndeosebi în stadiul de spermatocit şi prespermatidă cu stagnare în evoluţie. În aceşti tubi se observă de asemenea prezenţa unui coloid care poate fi uneori abundent. Proporţia diferitelor elemente seminale este următoarea: spermatogonii 28%, spermatocite 31%, prespermatide 9%, spermatide 12%, spermatozoizi 20%. Mitozele sînt foarte frecvente, în medie 1,1%.

Țesutul interstițial este foarte activ. Se întîlnesc numeroase proliferări ale peretelui tubilor seminali. Insulele de celule interstițiale se întîlnesc aproape în toate spațiile intertubulare. Insulele sînt formate din 10—20 de celule cu protoplasma intens granulată și nuclei bogați în cromatină și cu nucleol vizibil. Unele celule au tendință la coloidizare și vacuolizare. De altfel, în unele regiuni, în spațiile intertubulare se întîlnesc coloid vacuolizat și resturi nucleare, ceea ce ar arăta că originea coloidului este în celulele care au confluat.

De semnalat de asemenea că aspectul testiculului este ușor diferit de la caz la caz ; în linii mari, spermatogeneza este activată, dar gradul de intensitate este deosebit ; în unele cazuri, spermatogeneza este foarte activă, sau apare în stadiul inițial de proliferare, pe cînd în altele, testiculul apare ușor epuizat, cu fenomene discrete de involuție.

OVARUL

La *femele martore normale*, de aceeași vîrstă cu masculii, ovarul este de tip infantil. Cea mai mare parte din suprafața de secțiune este ocupată de țesut-interstițial, 8 : 10, în rest de foliculi primordiali sau de gradul al II-lea cu lichid folicular.

Țesutul interstițial are un aspect omogen, fiind format în cea mai mare parte din celule mici, între 7,5 și 15 μ, cu nuclei rotunzi sau ovulari, cu diametrul între 3 și 4,5 μ, ușor polimorfi. Cromatina este distribuită în grămezi periferice și nucleolul este central. Protoplasma este în general palidă, fin granulată, mai rar microvacuolată și numai excepțional intens vacuolată. Rare zone de proliferare, reprezentate prin grămezi nucleare mici (4—10 nuclei).

Țesutul conjunctiv formează o stromă fină, în unele regiuni observîndu-se celule conjunctive tinere cu nuclei gigantoizi, cu cromatina pulverulentă.

Vascularizația este activă, îndeosebi în jurul foliculilor. De semnalat numeroase limfatice cu plasmă vacuolată, dar și capilare sanguine cu vacuole marginale.

La *martorele decalotate*, ovarul are același aspect, cu deosebire că foliculii secundari sînt mai puțin frecvenți și procesul de maturație mai puțin înaintat, raportul dintre țesutul interstițial și foliculi fiind de 9 : 10.

La *femelele epifizectomizate*, suprafața de secțiune este ocupată aproape în mod egal de foliculi și de țesut interstițial, raportul fiind de aproximativ 1 : 1. Foliculii primordiali apar ușor reduși numeric față de martori, se întîlnesc însă foarte numeroși foliculi de gradul al II-lea, fiind prezenți și cîțiva foliculi cu evoluție spre maturitate. De asemenea, se întîlnesc și foliculi atretici. Se observă o importantă proliferare a foliculilor primordiali, la foliculii de gradul al II-lea proliferarea fiind mai puțin intensă.

Țesutul interstițial, deși mult redus, are aspectul asemănător celui întîlnit la martori. Nucleii ușor polimorfi, au cromatina cu aceeași dis-

tribuţie periferică şi nucleolul central. Protoplasma este palidă, fin granulată sau microvacuolată. Zonele de proliferare sînt mai frecvente De semnalat, de asemenea, o intensă proliferare a zonei germinative.

Ţesutul conjunctiv este mai slab dezvoltat, prezenţa celulelor conjunctive tinere fiind excepţională.

Vascularizaţia este în general activă, dar mai redusă faţă de martore. Se întîlnesc şi aici capilare limfatice şi sanguine cu plasmă vacuolată, cele din urmă uşor dilatate.

Ca şi la masculi, aspectul ovarului este uşor diferit de la caz la caz ; în unele cazuri, predomină procesele proliferative, pe cînd în altele maturaţia fiind mai înaintată, aceste procese apar mai reduse ; acest aspect se traduce de altfel şi prin proporţia diferită a foliculilor imaturi faţă de cei maturi.

DISCUŢII

In general, datele din literatură sînt rezultate obţinute pe un număr mic de animale. Andersen şi Wolff, într-o revistă critică, arată că mortalitatea este aşa de mare, încît nu există un cercetător care să poată prelucra datele corect statistic. Nu există controlul histologic al creierului animalelor operate şi nu există un examen complet histologic al lor.

Din aceste motive, interpretarea modificărilor histologice întîlnite îndeosebi la nivelul hipofizei şi al tiroidelor este destul de dificilă. In lobul anterior al hipofizei, reducerea importantă a numărului eozinofilelor ar traduce o scădere a hormonului de creştere şi ar coincide cu oprirea dezvoltării observate la mare parte din animale. Acest fapt corespunde de altfel altor cercetări experimentale pe care unul din noi le-a urmărit împreună cu Şt.-M. Milcu şi în care s-a arătat că hormonul epifizar (epifizhormonul preparat de Ioana Milcu) avea o acţiune netă de stimulare a creşterii. Doin şi Hohlworg au găsit că hipofiza animalelor infantile conţine mai multe eozinofile după administrarea extractului epifizar.

Ca şi cercetările clinice în care s-a observat o stimulare a creşterii după administrarea aceluiaşi hormon sau a extractului de epifiză (nanisme hipofizare), aceste observaţii infirmă antagonismul hipofizo-epifizar, susţinut de o serie de autori (Engel, Calvet etc.). Cercetările de faţă ar demonstra că această acţiune s-ar produce prin intermediul hipofizei. Leziunile însemnate observate la nivelul eozinofilelor ca hidropizia nucleară, ar arăta că epifiza are un rol important în troficitatea acestor celule şi, probabil, în secreţia hormonului de creştere hipofizar.

Creşterea numărului de bazofile, pe de altă parte, ar corespunde secreţiei gonadotrope, demonstrată cel puţin la această specie, cît şi secreţiei corticotrope, demonstrată de asemenea şi confirmată de cercetările recente ale lui Halmi. O problemă care se ridică este dacă suprimarea acţiunii frenatoare a epifizei determină o eliberare simultană a ambelor secreţii, dacă maturaţia gonadică este produsă direct printr-o creştere a secreţiilor gonadotrope, sau indirect, prin creşterea hormonilor corticotropi, cunoscîndu-se rolul gonadotrop al corticosuprarenalei.

Clinic noi am întîlnit cazuri de macrogenitosomie, cu interesare suprarenală şi este semnalat în literatură faptul, că acest sindrom se întîlneşte la fete, fiind însoţite de virilism pilar. Rolul suprarenalei în macrogenitosomii, ca şi rolul epifizei în pubertatea precoce, nu a fost însă suficient cercetat. Pe de altă parte, este posibil ca prin epifizectomie să se producă numai o eliberare a hormonilor gonadotropi, care la rîndul lor să stimuleze ţesutul androgen sau estrogen, indiferent locul în care acesta se găseşte şi, în acest caz, stimularea corticosuprarenalei să nu se producă decît pe grupa hormonilor sexuali, iar grupa hormonilor metabolici să fie mai puţin interesată. Oricum ar fi, deosebirile întîlnite în raport cu sexul, vin în sprijinul acestei din urmă ipoteze; stimularea produsă prin ablaţia epifizei este mai importantă la masculi faţă de femele, ca şi cînd rolul frenator al epifizei s-ar exercita îndeosebi asupra ţesutului androgen şi mai puţin asupra celui estrogen, fapt confirmat de altfel prin experienţele anterioare asupra hormonului epifizar. În experienţele noastre procesul de maturaţie este mai puţin important, iar suprarenalele sînt mai puţin stimulate la femele, faţă de cele întîlnite la masculi.

Modificările întîlnite în glanda tiroidă apar şi mai greu de interpretat, iar datele din literatură sînt foarte contradictorii. O simplă scădere a hormonului tireotrop ar fi trebuit să fie însoţită de aspectul hipotrofic al glandei tiroide. Prezenţa edemului şi a sclerozei întîlnite atît de frecvent arată că este vorba de un proces deosebit. În cazul unui edem, se ridică întrebarea, dacă acesta este localizat numai la nivelul acestei glande sau dacă nu se întîlneşte şi la alte organe, în afara celor studiate de noi. Pe de altă parte, dacă acest edem se întîlneşte numai la acest nivel, ne întrebăm dacă rezultă numai dintr-un proces de infiltraţie sau dacă a contribuit la formarea lui şi coloidul tiroidian. În unele regiuni se întîlnesc de altfel ruperi întinse de foliculi şi prezenţa coloidului în spaţiile interfoliculare. În afara acestor leziuni extrafoliculare, tulburările celulelor tiroidiene însăşi, fie cele rezultate prin compresiunea edemului, fie prin procesul de degenerescenţă vacuolară arată că funcţia tiroidiană este mult alterată, în general aspectul fiind acela al unei glande hipofuncţionale. Rămîne de văzut, însă, dacă aceste leziuni tiroidiene sînt datorite modificărilor hipofizare sau dacă în apariţia lor nu a contribuit şi activitatea crescută a gonadelor, ca şi a corticosuprarenalelor, fiind cunoscut antagonismul care există între aceste din urmă glande şi tiroidă.

Trebuie menţionate de asemenea modificările întîlnite la nivelul paratiroidelor, care iau aspectul hiperfuncţional. Ar fi interesant să se stabilească o corelaţie între activitatea corticosuprarenală şi gonade în procesul de maturaţie osoasă şi reacţia de tip hiperfuncţional a paratiroidelor.

Asupra modificărilor întîlnite la nivelul celorlalte glande: gonade, timus, nu mai insistăm. Acţiunea frenatoare a epifizei asupra testiculului este susţinută şi de alte date experimentale ca şi de cazurile clinice. Sînt de semnalat totuşi, în cazurile noastre, în unii tubi seminiferi, fenomene de stagnare în evoluţia elementelor seminale, cu alterări ale celulelor. Aceste procese pot fi datorite stimulării dezordonate a testiculului şi ar

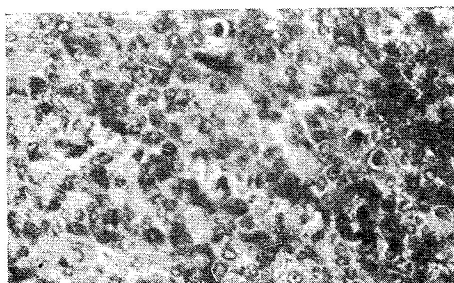
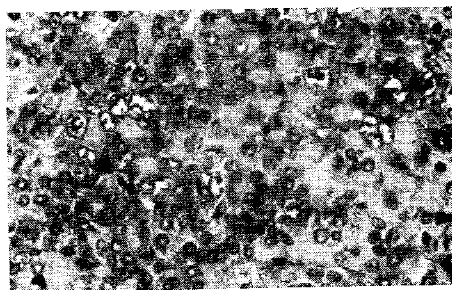



Fig. 1 și 2. — Hipofiza unui șobolan martor decalotat (10 × 45 și imersie).

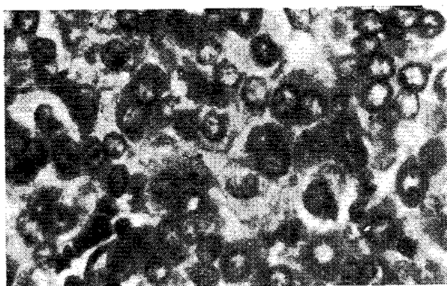
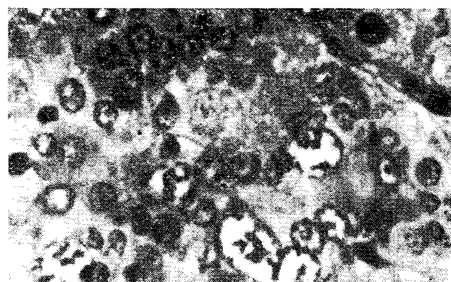



Fig. 3 și 4. — Hipofiza unui șobolan epifizectomizat (10 × 45 și imersie).



Fig. 15. — Ovar de şobolan martor decalotat (10 × 10).

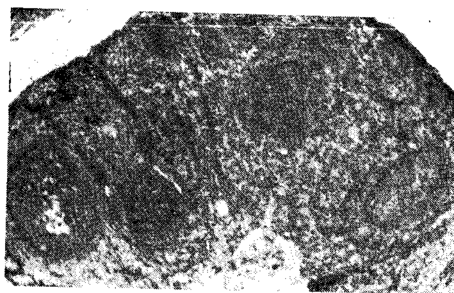


Fig. 16. — Ovar de şobolan epifizectomizat (10 × 10).

fi rezultatul unei acţiuni locale de tip inhibitor, pe care o au porţiunile active din tubi, după cum este posibil ca în desfăşurarea procesului normal să fie necesar un grad de maturaţie a întregului organism. In ceea ce priveşte modificările întîlnite în ovare, ele sînt mai puţin cunoscute în literatură. La animalele studiate de noi, se poate spune că există o stimulare a maturaţiei foliculare, dar comparativ, stadiul de maturaţie este inferior celui întîlnit la masculi de aceeaşi vîrstă.

Suprarenalele sînt foarte active, îndeosebi la masculi. Acest stadiu hiperfuncţional se traduce prin creşterea glandelor în volum, frecvenţa zonelor de proliferare, vacuolizarea celulelor fasciculatei, alveolizarea celor din reticulată şi vascularizaţie crescută. In unele cazuri stimularea este mai intensă, apărînd sinciţii de protoplasmă spongiocitară şi hemoragii în zona externă a fasciculatei. Procese asemănătoare se întîlnesc în stimulări masive ale acestei glande, aşa cum noi am întîlnit-o după administrarea foliculinei.

In ceea ce priveşte aspectul involuat al timusului, acesta apare secundar hiperfuncţiei gonadice şi corticosuprarenale.

Unele modificări întîlnite la animalele martore decalotate, ca: bazofilismul moderat hipofizar şi stimularea funcţiei corticosuprarenale ar putea fi interpretate ca fiind reacţii datorite şocului operator. Este interesant să se semnaleze că la aceste animale gonadele au fost mai de grabă involuate faţă de martori, ceea ce ridică problema unei diferenţe de reacţii ale suprarenalelor la animalele decalotate, faţă de cele epifizectomizate, deşi la aceste din urmă animale, ambele procese pot să fi coincis.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ УДАЛЕИИИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС

РЕЗЮМЕ

Посредством собственной методики эпифизэктомии у крыс авторы изучили влияние удаления шишковидной железы на железы внутренней секреции у крыс, забитых через 60—70 дней после хирургического вмешательства. Удаление шишковидной железы вызвало гистологические изменения на уровне следующих желез внутренней секреции: мозгового придатка, щитовидной железы, паращитовидных желез, вилочковой железы, надпочечников и половых желез.

На уровне мозгового придатка наблюдалось уменьшение эозинофилов с дегенеративными процессами и увеличение базофилов. В отношение щитовндной железы отмечается функциональная недостаточность, в то время как паращитовидные железы при эпифизэктомии, по-видимому подвергаются стимуляции.

Со стороны надпочечников и половых желез наблюдается развитие гиперфункционального аспекта, в то время, как зобная железа подвергается инволюции.

Возникает вопрос, воздействует ли шишковидная железа на целый ряд гипофизарных гормонов (соматотропный, тиреотропный, гонадотропный, кортикотропный и т. д.) или ее влияние состоит лишь в торможении гонадотропного гормона, причем все отмечающиеся изменения можно отнести в этом случае к вышеуказанному действию эпифизарной железы.

Авторы задают вопрос, не обусловливаются ли эти изменения раздражением параэпифизарной зоны, несмотря на ее нормальный гистологический аспект.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1 и 2. — Мозговой придаток контрольной крысы с удаленной покрышкой черепа (10×45, иммерсия).

Рис. 3 и 4. — Мозговой придаток крысы, подвергнутой удалению шишковидной железы (10×45, иммерсия).

Рис. 5, 6 и 7. — Щитовидная железа контрольной крысы с удаленной покрышкой черепа (10×10—10×45, иммерсия).

Рис. 8, 9 и 10. — Щитовидная железа крысы после удаления шишковидной железы (10×10—10×45, иммерсия).

Рис. 11 и 12. — Семенник контрольной крысы с удаленной покрышкой черепа (10×10—10×45).

Рис. 13 и 14. — Семенник крысы после удаления шишковидной железы (10×10—10×45).

Рис. 15. — Яичник контрольной крысы с удаленной покрышкой черепа (10 × 10).

Рис. 16. — Яичник крысы после удаления шишковидной железы (10×10).

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DU SYSTÈME ENDOCRINIEN CHEZ LES RATS ÉPIPHYSECTOMISÉS

RÉSUMÉ

Suivant une technique propre d'épiphysectomie du Rat, les auteurs ont étudié les effets de cette intervention sur les glandes endocrines des animaux, sacrifiés 60 à 70 jours après l'opération. L'ablation de l'épiphyse entraîne des modifications histologiques au niveau des glandes — hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, thymus, surrénales et gonades.

On constate, dans l'hypophyse, une réduction du nombre des éosinophiles, avec des processus dégénératifs et la multiplication des basophiles. Les lésions thyroïdiennes traduisent une insuffisance de cette glande, alors que les parathyroïdes semblent stimulées.

Les surrénales et les gonades ont un aspect d'hyperfonction tandis que le thymus est involué.

Les auteurs sont d'avis qu'il faudrait établir si l'action de l'épiphyse s'exerce sur plusieurs hormones hypophysaires (de croissance, thyréo-

trope, gonadotrope, corticotrope) au si son action n'est que frénatrice de l'hormone gonadotrope, toutes les modifications reconnaissant cette action pour cause.

Avec toutes les réserves, les auteurs se demandent si ces modifications ne seraient pas dues à l'irritation de la zone périépiphysaire, en dépit de l'aspect histologique normal de cette zone.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1 et 2. — Hypophyse d'un rat témoin, décalotté (10 × 45 et immersion).
Fig. 3 et 4. — Hypophyse d'un rat épiphysectomisé (10 × 45 et immersion).
Fig. 5, 6 et 7. — Thyroïde d'un rat témoin, décalotté (10 × 10; 10 × 45 et immersion).
Fig. 8, 9 et 10. — Thyroïde d'un rat épiphysectomisé (10 × 10; 10 × 45 et immersion).
Fig. 11 et 12. — Testicule d'un rat témoin, décalotté (10 × 10 et 10 × 45).
Fig. 13 et 14. — Testicule d'un rat épiphysectomisé (10 × 10 et 10 × 45).
Fig. 15. — Ovaire de rat ♀ témoin, décalottée (10 × 10).
Fig. 16. — Ovaire de rat ♀ épiphysectomisée (10 × 10).

INFLUENȚA EPIFIZECTOMIEI ȘI A ADMINISTRĂRII DE EXTRACT EPIFIZAR ASUPRA STRUCTURII GLANDELOR ENDOCRINE ȘI ASUPRA UNOR DATE METABOLICE PRIVIND MINERALELE, LIPIDELE, PROTIDELE ȘI GLUCIDELE LA ȘOBOLANUL ALB *

Influența sistemului nervos, a scoarței cerebrale în primul rînd, asupra aparatului endocrin pe de o parte, aceea a aparatului endocrin asupra sistemului nervos și în special a scoarței cerebrale, pe de alta, constituie probleme dintre cele mai interesante din cîte ridică fiziologia, patologia și biologia organismelor superioare, privite în întregimea lor.

Printre organele endocrine avînd raporturi cu sistemul nervos, merită în primul rînd să fie studiate cele două organe intracraniene atît de strîns legate de centrii nervoși și anume hipofiza și epifiza, care revin foarte des în discuție.

Dacă studiile privitoare la hipofiză sînt extrem de numeroase, în schimb acelea referitoare la epifiză sînt mai rare, iar datele ce posedăm asupra acestui organ sînt mai puțin precise. Această lipsă de precizie merge pînă acolo, încît în volume consacrate *Endocrinologiei* nu se specifică întotdeauna dacă există sau nu sindroame endocrine anepifizare sau hiperepifizare, care sînt caracteristicele primelor sau a ultimelor și de ce natură sînt eventualele deosebiri.

Școala romînă de endocrinologie a pus în studiu de mai mulți ani problema glandei pineale.

Nu avem intenția de a menționa cu această ocazie toate lucrările publicate de unii sau de alții dintre noi. Amintim totuși că M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu au căutat, și credem că au realizat, un procedeu de extirpare a epifizei, respectînd în cea mai largă măsură centrii nervoși.

Pe de altă parte, s-au urmărit de unii dintre noi efectele injecțiilor de extracte epifizare.

---

* În colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 317.

In prezenta lucrare am cercetat dacă efectele ablaţiei epifizare sînt corectate de un extract preparat în Secţia de ergonologie a institutului nostru, studiind deocamdată din punct de vedere ponderal şi morfologic glandele endocrine la şobolanii albi după extirparea epifizei şi injecţia cu epifizhormon.

Aceste cercetări fac obiectul primei părţi a lucrării de faţă (C. I. Parhon, M. Pitiş, V. Stănescu, V. Ionescu).

În a doua parte se va cerceta influenţa epifizectomiei sau aceea a administrării de extract epifizar asupra unor metabolisme (mineral, lipidic, protidic şi glucidic) la şobolanul alb adult (C. I. Parhon şi colaboratori).

Începem prin a expune prima parte a experienţelor noastre.



STUDIUL PONDERAL ŞI MORFOLOGIC AL GLANDELOR ENDOCRINE ALE ŞOBOLANILOR EPIFIZECTOMIZAŢI ŞI INJECTAŢI CU EPIFIZHORMON

Pentru a utiliza cît mai mult numărul relativ mic de animale de care am dispus, am crezut că putem renunţa la martorii simpli, pe care nu s-a făcut nici o intervenţie, servindu-ne numai de martori pe care s-a făcut o intervenţie preparatorie (decalotare) ca aceea care precede extirparea epifizei, lăsînd însă acest organ pe loc.

S-a experimentat pe 3 loturi, respectiv de cîte 6 şi 7 şobolani masculi cu greutatea de 66—87 g. Primul lot a fost decalotat, al doilea a fost epifizectomizat după tehnica descrisă anterior. Şobolanii din ultimul lot au fost epifizectomizaţi şi injectaţi cu epifizhormon 0,5 ml, la două zile, în total 20 de injecţii. Toate animalele au fost sacrificate la două luni de la operaţie. Animalele au fost ţinute în aceleaşi condiţii şi loturile au fost operate la intervale scurte de timp.

Rezultate ponderale. Creşterea greutăţii corpului calculată la sută a fost de 59,4 la martorii decalotaţi, de 41,7 la şobolanii epifizectomizaţi şi de 57,7 la cei epifizectomizaţi şi injectaţi cu epifizhormon. Greutatea testiculelor calculată în mg la suta de grame de greutate a animalelor a fost la animalele decalotate de 800, la cele epifizectomizate de 980, la cele epifizectomizate şi injectate cu epifizhormon de 784. Greutatea suprarenalelor a fost la animalele decalotate de 17,1, la cele epifizectomizate de 21,5, la cele epifizectomizate şi injectate 16,1. Calculul statistic arată că diferenţele între greutatea corpului, greutăţile testiculelor şi ale suprarenalelor, ale lotului de animale epifizectomizate pe de o parte şi ale animalelor decalotate, epifizectomizate şi injectate pe de altă parte, sînt foarte semnificative ($p < 0{,}01$). Diferenţele între animalele epifizectomizate şi injectate şi martorii decalotaţi nu sînt semnificative. În concluzie, injectarea de epifizhormon corectează în mod semnificativ modificările greutăţii corpului, testiculelor şi suprarenalelor produse prin epifizectomie. Comparînd rezultatele obţinute la animale epifizectomizate cu cele constatate într-o cercetare anterioară, se observă că ele sînt de

acelaşi sens, dar mai reduse, deosebirea ţinînd probabil de vîrsta deosebită a animalelor: ca şi la lotul studiat atunci, variaţiile semnificative au privit greutatea corpului, a suprarenalelor şi gonadelor.

Examen histologic. În ce priveşte studiul histologic, nu redăm pe larg examenele făcute la loturile de animale epifizectomizate şi decalotate deoarece au fost prezentate amănunţit la loturile de animale cercetate anterior. Rezultatele găsite la loturile de faţă concordă în linii mari cu acelea mai vechi cu unele mici deosebiri (un număr mai mic de degenerări eozinofile în hipofiză, un edem mai redus în tiroidă). S-ar putea ca aceste deosebiri să ţină de faptul că în lucrările anterioare animalele în momentul intervenţiei operatorii erau mai tinere, în epoca prepuberală, pe cînd în acest lot animalele erau pubere. Vom insista în special asupra deosebirilor dintre animalele epifizectomizate şi epifizectomizate şi injectate, luînd ca termen de comparaţie martorii decalotaţi. În hipofiză, bazofilismul, constatat la animalele epifizectomizate în raport cu martorii decalotaţi, este redus prin injectarea de epifizhormon la animalele epifizectomizate. Procentul celulelor cromofobe este de 71%, a eozinofilelor 23%, iar a bazofilelor 6%. Degenerările nucleilor celulelor eozinofile sub formă de precipitare cromatică periferică, întîlnite la lotul de animale epifizectomizate, nu mai apar la cele epifizectomizate şi injectate. În glanda tiroidă, edemul interfolicular şi procesele de scleroză găsite constant la epifizectomizaţi nu mai sînt găsite la animalele epifizectomizate şi injectate cu extract epifizar unde imaginea este asemănătoare martorilor decalotaţi. Paratiroida şobolanilor epifizectomizaţi şi injectaţi este asemănătoare cu a martorilor, predominînd celulele mici, dense, spre deosebire de epifizectomizaţi, unde predomină celulele clare. În suprarenală, proliferarea activă în glomerularea şi fasciculata şobolanilor epifizectomizaţi este redusă la epifizectomizaţi şi injectaţi ca şi la martori. În ceea ce priveşte testiculele animalelor din aceste loturi, ele sînt ceva mai evoluate faţă de loturile din lucrările anterioare, animalele fiind în epoca puberă. Proporţia tubilor seminali care conţin spermatozoizi este de 52% la martori, faţă de 90% la epifizectomizaţi. De asemenea la acest grup ţesutul interstiţial este mai activ, iar elementele seminale, mai dese şi mitozele, frecvente. La şobolanii epifizectomizaţi şi injectaţi aspectul este mai puţin activ, fiind asemănător celui întîlnit la martor. Tubii seminali cu spermatozoizi într-o proporţie de 40% sînt săraci în elementele seminale şi ţesutul interstiţial este redus.

CONCLUZII

S-au studiat comparativ modificările ponderale şi structura histologică a glandelor endocrine la şobolanii epifizectomizaţi, epifizectomizaţi şi injectaţi cu epifizhormon şi martorii decalotaţi. S-au constatat deosebiri semnificative între animalele epifizectomizate şi cele decalotate, în

ceea ce priveşte creşterea greutăţii corpului, greutatea suprarenalelor şi a testiculului şi aspectul histologic al hipofizei, tiroidei, paratiroidelor, suprarenalelor şi testiculelor.

Apare constant reducerea modificărilor produse de epifizectomie asupra sistemului endocrin la şobolanii epifizectomizaţi şi injectaţi cu extract activ, reducere care produce imagini histologice asemănătoare cu ale martorilor decalotaţi şi normali. Considerăm reducerea modificărilor prin injectare de extract ca probă cea mai evidentă a rolului activ al epifizei asupra sistemului endocrin.

INFLUENȚA EPIFIZECTOMIEI ȘI A ADMINISTRĂRII DE EXTRACT EPIFIZAR ASUPRA UNOR DATE METABOLICE PRIVIND MINERALELE (Ca, K, P și Mg), LIPIDELE, PROTIDELE ȘI GLUCIDELE LA ȘOBOLANUL ALB ADULT *

Prezenta lucrare face parte dintr-o temă mai amplă în care se studiază acțiunea epifizei asupra diverselor metabolisme la animale de diferite vîrste, intacte sau cu scoarța lezată.

Ne-am propus să studiem în ce măsură intervine sistemul nervos central în funcțiile epifizei, cît și în acțiunea metabolică a acestei glande. În această primă parte a lucrării, prezentăm numai o parte din rezultatele obținute legate de acțiunea metabolică a epifizei, rămînînd ca într-o comunicare viitoare să arătăm rezultatele experiențelor ce sînt încă în curs, relativ la acțiunea scoarței asupra modului de acțiune al epifizei.

Mai amintim că într-o lucrare anterioară am studiat acțiunea extractului epifizar preparat de I. Milcu asupra creșterii și asupra metabolismului mineral (P, Ca, K, Mg) și al apei la șobolanul alb. Rezultatele ne-au arătat că extractul alcalin de epifiză influențează creșterea în lungime și în greutate a animalelor tinere și produce variații ale conținutului în substanțele minerale și apă din organele studiate.

De asemenea produce variații ponderale ale tiroidei, gonadelor, suprarenalelor, variații ce arată corelațiile care există între glanda pineală și celelalte glande cu secreție internă. Relativ la administrarea extractului la două vîrste diferite, se observă că variațiile cantitative ale apei și ale elementelor studiate au fost mai importante la animalele tinere decît la cele adulte.

Desăvîrșirea unei tehnici de extirpare a pinealei, de către M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu, ne-a permis să privim această problemă și sub alt aspect și să-i completăm studiul.

Ipoteza de lucru. Plecînd de la faptul observat de Parhon, Pitiș și Stănescu, că prin epifizectomie se produce o stimulare în creșterea ponderală a glandelor genitale și maturarea acestora, iar prin administrarea

* În colaborare cu I. Potop și colaboratori. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 321.

de extract epifizar o scădere a conţinutului acestor organe în lipide şi în acizi nucleici (care se găsesc în abundenţă în celulele ce sintetizează cantităţi importante de proteine, mai ales la animalele în dezvoltare în momentul diferenţierii celulare), ne-am propus în lucrarea de faţă să cercetăm influenţa extirpării epifizei, asupra conţinutului unor glande şi organe în substanţe minerale, lipide şi acizi nucleici.

Rezultatele experienţelor de extirpare a pinealei au fost, după diverşi autori, diferite, fapt care s-ar putea explica prin diferenţa metodelor de lucru folosite, prin specia pe care au lucrat, prin vîrsta animalelor de experienţă.

În literatură nu am găsit date suficiente care să ne arate influenţa pinealectomiei asupra metabolismului mineral, glucidic sau proteic.

Într-o lucrare de dată recentă, acad. Şt.-M. Milcu, I. Milcu şi E. Damian au cercetat acţiunea epifizhormonului asupra metabolismului glucidelor arătînd acţiunea sa hipoglicemiantă.

Simmonet şi colaboratori s-au ocupat de modificările cantităţii de colesterol şi acid ascorbic, care se produc la nivelul suprarenalei prin epifizectomie. Aceste variaţii ar sugera o contribuţie a epifizei în reglarea activităţii corticale a suprarenalei.

În experienţele de faţă am folosit un număr de 32 şobolani masculi tineri (în greutate de 60—80 g), care au fost împărţiţi în 4 loturi : primul lot, animale ce au fost epifizectomizate după tehnica Pitiş, Stănescu, Ionescu ; al doilea lot cuprinde animale ce au suferit operaţia de decalotare fără a li se extirpa epifiza, care vor servi ca martori primelor ; al treilea lot în număr mai restrîns cuprinde animale martore normale şi al patrulea lot animale cărora li s-a administrat extract de epifiză timp de 30 de zile, cîte 1 ml zilnic, extract corespunzînd la 0,10 g de glandă proaspătă.

Toate animalele au fost cîntărite înainte de a fi operate sau tratate, odată cu martorii respectivi, apoi după o lună şi în ziua sacrificării. Animalele din cele 4 loturi au fost sacrificate după un interval de 54 de zile.

S-au făcut următoarele determinări : greutatea animalelor, variaţiile ponderale ale unor glande endocrine, glicemia, conţinutul în minerale (Ca, Mg şi K) ale creierului, ficatului şi timusului, conţinutul în lipide al creierului, ficatului şi testiculului şi conţinutul în acizi nucleici (ribo- şi dezoxiribonucleic) al testiculelor.

Rezultatele referitoare la creşterea în greutate a animalelor arată că aceasta creşte la toate animalele —E. şi M.D.[1]) tinere diferenţa procentului de creştere fiind neînsemnată : 69% la —E. şi 72% M.D.

Relativ la greutatea organelor prin epifizectomie se observă variaţii ponderale ale glandelor studiate. Astfel se observă variaţii în greutatea gonadelor şi tiroidei în sensul unei creşteri la totalitatea animalelor din experienţă.

[1]) —E. = animale epifizectomizate ; M.D. = martor decalotat ; +E. = animale injectate cu extracte de epifiză ; M.N. = martor normal.

Rezultatele sînt de sens contrar la animalele injectate cu epifizhormon, unde se observă o scădere ponderală a tiroidei şi gonadelor. Aceste rezultate ar arăta că epifiza exercită o acţiune inhibitorie asupra gonadelor în stadiul de dezvoltare, acţiune care s-a exercitat probabil prin intermediul hormonului gonadotrop al hipofizei.

În majoritatea cazurilor examinate (8 din 13) se observă o stimulare în dezvoltarea suprarenalelor prin creşterea ponderală a lor la —E. şi o scădere ponderală la + E.

Timusul este involuat în majoritatea cazurilor examinate (8 din 13) şi este mărit în volum la majoritatea animalelor + E. Regresiunea timusului la animalele epifizectomizate pledează pentru o corelaţie timo-epifizară, probabil prin intermediul glandelor genitale. Aceste rezultate care confirmă pe acele obţinute de Parhon şi Werner la păsări par a pleda pentru un sinergism funcţional între epifiză şi timus.

În ceea ce priveşte corelaţiile spleno-epifizare, rezultatele nu sînt constante la —E. ; dar la numărul mic de animale + E. se observă o scădere ponderală a splinei.

Vedem că cercetarea ponderală a unor glande ne arată o corelaţie de ordin antagonist între epifiză, gonade, suprarenale şi tiroidă şi mai degrabă sinergic între epifiză şi timus.

Influenţa epifizei asupra variaţiilor glicemiei. Rezultatele arată următoarele :

La animalele —E. se observă o creştere a glicemiei de la 1,04 g% la 1,25 g%, iar la animalele + E. o scădere la 0,93 g%. Variaţiile într-un sens sau altul se produc constant la toate animalele din experienţă. Creşterile de 0,24 g% sînt mai importante decît scăderile de 0,11 g%. Studiul acţiunii epifizei asupra metabolismului glucidic a fost iniţiat de cîteva experienţe ale lui Parhon, Werner şi Kahane, din care reieşea că extractul de epifiză la păsări tinde să mărească glicogenul hepatic.

Deşi acţiunea glandei pineale asupra metabolismului glucidic apare astăzi netă, mecanismul de acţiune al ei nu este elucidat. Hipoglicemia produsă prin extract ar fi datorită după Şt.-M. Milcu, I. Milcu şi E. Damian unei descărcări de insulină, deoarece prin administrare cronică de epifizhormon la şobolani se produce hiperplazia insulelor Langerhans. Dat fiind că pinealectomia are influenţă asupra suprarenalei, această glandă prin grupa hormonilor metabolici poate interveni de asemenea în metabolismul glucidic.

Conţinutul creierului, ficatului şi timusului în substanţe minerale (P, K, Ca şi Mg) sub influenţa epifizectomiei. Rezultatele arată următoarele :

În creier prin epifizectomie, cantitatea de P creşte cu 29%.

Se observă de asemenea o creştere de 0,10% K în creier la majoritatea animalelor din experienţă.

Conţinutul în calciu al creierului prezintă o scădere la majoritatea cazurilor ; la fel conţinutul în magneziu.

Deci, prin epifizectomie, conţinutul creierului în P şi K creşte, iar în Ca şi Mg scade.

Rezultatele experienţelor de administrare de epifizhormon la şobolani au fost contrare ca sens, adică o creştere de Ca şi o scădere de P în creier, creşterile şi scăderile fiind mai puţin importante ca la animalele epifizectomizate.

Variaţiile elementelor minerale atît de strîns legate de activitatea neuro-musculară ne arată posibilitatea participării epifizei în aceste procese şi permit a se întrezări o explicare a efectului sedativ pe care îl are extractul epifizar aplicat în unele tulburări endocrine.

În ficat, prin extirparea epifizei, cantitatea de P creşte la totalitatea animalelor din experienţă, deşi la două grupe de animale variaţiile sînt foarte mici.

Conţinutul în K scade cu 0,07 g%, iar conţinutul în Ca scade cu 0,010 g%, la majoritatea animalelor din experienţă.

De asemenea Mg scade la majoritatea animalelor.

Conţinutul timusului în minerale variază astfel : P total creşte la majoritatea animalelor, exceptînd unul singur la care rămîne neschimbat. Conţinutul în K scade la majoritatea animalelor din experienţă.

Conţinutul în Ca variază inconstant în urma epifizectomiei, în sensul că la unele animale scade, iar la altele creşte.

Conţinutul în Mg scade la majoritatea cazurilor examinate.

Rezultatele obţinute sugerează participarea epifizei în reglarea metabolismului mineral şi în special al P, K şi Mg.

În epifizectomie se observă o creştere de P în creier, ficat şi timus, concomitent cu scăderea Ca şi Mg în aceste organe ; de asemenea o creştere a K în creier, concomitent cu scăderea acestui element în ficat şi timus.

Unele rezultate contrare de sens au fost obţinute de noi în lucrarea anterioară, experimentînd cu şobolani la care s-a administrat extract de epifiză. Rezultatele obţinute acum confirmă pe acele obţinute anterior.

În urma administrării de extract epifizar, C. I. Parhon şi G. Werner au găsit o scădere a kaliemiei şi o creştere a calcemiei la păsări.

Cercetările lui C. I. Parhon arată că tratamentul epifizar şi cel paratiroidian intervin paralel în metabolismul Ca şi K.

O problemă de lucru care se ridică ar fi de a cerceta dacă acţiunea extractului epifizar s-ar exercita prin intermediul paratiroidelor. De astfel epifiza pare a interveni în metabolismul mineral şi prin acţiunea sa diuretică.

În lucrări ce priveau influenţa vîrstei asupra K din sînge şi ţesuturi, Gr. Benetato şi colaboratori au arătat că la bătrîneţe se produce paralel cu scăderea capacităţii funcţionale şi micşorarea gradului de solubilitate a proteinelor tisulare o mobilizare a K din ţesuturi, cu acumularea lui sub formă ionică în sînge.

În cercetarea de faţă, scăderea în unele ţesuturi a K, bioelement fundamental ce menţine integritatea sistemelor coloidale din protoplasma celulară, ar susţine ideea unei îmbătrîniri experimentale prin epifizectomie.

Problema este complexă şi din punct de vedere biochimic ar trebui analizată sub mai multe aspecte. În primul rînd ar fi de cercetat metabolismul K şi metabolismul proteic în ţesuturi şi în sînge concomitent, atît la animalele bătrîne tratate şi netratate cu extract de epifiză, cît şi la cele epifizectomizate.

Participarea epifizei în reglarea metabolismului mineral (P, K, Ca şi Mg) nu pare a lăsa o îndoială.

Cît priveşte mecanismul acestei participări a epifizei în metabolismul mineral, este posibil ca el să se exercite prin intermediul paratiroidelor.

Ne mai întrebăm dacă acesta nu s-ar face şi prin suprarenală prin grupul de hormoni mineralo-regulatori, cu participarea eventuală a sistemului nervos central şi în special al scoarţei ?

Conţinutul în lipide totale al creierului variază între 7,36 şi 9,68 g% la animalele martore decalotate, între 8,36 şi 10,81 g% la animalele epifizectomizate şi între 8,03 şi 9,71 g% la animalele injectate cu extract de epifiză.

Se observă în creier o creştere a conţinutului în lipide totale la animalele —E. de la v.m.[1]) de 8,57 g% la v.m. de 9,54 g% şi o scădere la v.m. de 8,40 g% la animalele +E. Modificările se produc constant la toate animalele din experienţă.

Cercetări anterioare au aratat la şobolanii albi în creştere o mărire a cantităţii de lipide din creier odată cu aceea a P total, P lipidic, P proteic, N total şi N proteic. Se observă deci o acumulare a conţinutului lipidelor în creier prin epifizectomie şi o scădere prin administrare de extract epifizar.

Este cunoscută de mult importanţa lipidelor în constituţia chimică a creierului. Gorodinskaia a arătat că o stare anormală a sistemului nervos este întovărăşită de variaţii în structura chimică a scoarţei, variaţii ce privesc în special lipidele.

Se poate spune că epifizectomia produce modificări cerebrale, fapt care în experienţele de faţă ar fi demonstrat prin creşterea lipidelor la animale —E., faţă de cele simplu decalotate.

În ficat, conţinutul în lipide variază între 4,40 şi 5,52 g% la animalele martore decalotate, între 4,96 şi 6,22 g% la animalele —E. şi 3,05 la 5,20 la animalele cărora li s-a administrat extract de epifiză. Se observă o creştere a lipidelor de la v.m.n. de 5,025 la M.D., la 5,730 la —E. şi o scădere la 4,298 g% la +E. Modificările se produc constant la toate animalele din experienţă.

Într-o lucrare anterioară C. I. Parhon şi G. Werner, studiind la păsări lipidele sanguine şi hepatice sub influenţa administrării de extract epifizar, au găsit variaţii neînsemnate ale lipemiei şi neconstante ale lipidelor hepatice.

Şt.-M. Milcu şi colab. au arătat că administrarea de extract epifizar împiedică acumularea colesterolului la nivelul suprarenalei, ajungînd la concluzia că epifiza influenţează funcţia acestui organ.

---

[1]) v.m.n. = valoarea medie normală; v.m. = valoarea medie; v. = limitele cîmpului de variaţie.

După aceasta Simmonet şi colaboratori, lucrînd pe şobolanul alb, au ajuns la aceleaşi rezultate, arătînd că epifizectomia produce la nivelul suprarenalelor modificări ale cantităţii de colesterol şi acid ascorbic dependente de sexul animalelor: scăderea colesterolului şi acidului ascorbic la masculi, creşterea colesterolului la femei.

Aceste variaţii ar sugera după autori influenţa epifizei în reglarea activităţii corticosuprarenale.

In testicul, conţinutul în lipide variază între 2,31 şi 4,20 g% la animalele —E. şi între 2,03 şi 3,12 g% la animalele M.D. Se observă că, conţinutul în lipide creşte de la v.m. de 2,65 g% la M.D., la 3,25 g% la —E.

Rezultatele obţinute sînt constante pentru toate animalele din experienţă. Ele arată o creştere a conţinutului organelor examinate, creier, ficat şi testicul în lipide prin extirparea pinealei şi din contra, o scădere a lipidelor din creier şi ficat prin administrarea de extract.

Diferenţele de variaţii sînt mai importante în creierul animalelor —E. şi neînsemnate în ficatul animalelor —E.

Aceste variaţii ale organelor examinate în ceea ce priveşte conţinutul în lipide arată influenţa epifizei asupra metabolismului lipidic.

Unii cercetători au insistat asupra importanţei pe care ar avea-o epifiza asupra metabolismului lipidic, amintind adipozitatea în unele cazuri de tumori epifizare. Intr-o lucrare recentă s-au cercetat variaţiile în conţinutul lipidelor şi glicogenului în ficatul cobailor trataţi cu extracte apoase comerciale de epifiză. S-a constatat o cădere a glicogenului hepatic cu 50% şi o scădere de 40% a lipidelor în urma administrării de extracte. Fiind vorba de extracte din comerţ este greu de certificat realitatea faptului.

Conţinutul în acizi nucleici al testiculului la şobolanii —E. şi la cei cărora li s-au administrat extract epifizar. In primul rînd vom ţine seama de variaţiile ponderale ale acestor organe la animale —E., M.D., +E. şi M.N. Prin epifizectomie se produce o stimulare în creşterea ponderală a testiculelor de 0,1 g% comparînd cu M.D. şi de 0,41 g% comparînd cu M.N.; din contră, prin administrare de extract epifizar, o inhibare în dezvoltarea acestui organ printr-o scădere în greutate de 0,36 g%. Atît creşterile cît şi scăderile ponderale se produc la totalitatea animalelor din experienţă. Aceste rezultate care ar arăta corelaţii de ordin antagonist între gonade şi epifiză confirmă pe acelea obţinute anterior de Parhon, Milcu şi Pitiş.

Conţinutul în P.T. *) nucleo-proteidic variază între 50 şi 80 mg% la —E., între 42 şi 69 mg% la M.D., între 35 şi 53 mg% la M.N. şi între 32 şi 46 mg% la +E. In medie 72,2 la —E., 60,6 la M.D., 40,6 la +E şi 46,6 la M.N.

Comparînd animalele epifizectomizate cu martorii decalotaţi, se observă o creştere de 11,6% a P nucleo-proteidic la animalele epifizectomizate, iar comparînd animalele —E. cu M.N. o creştere de 25,6%. Rezul-

*) P. T. = fosfor total.

tatele contrarii se observă comparînd animalele +E. cu —E. cînd se produce o scădere de 6% a P total nucleo-proteidic. Comparînd martorul decalotat cu M.N. se observă o creştere a P total nucleo-proteidic la martorul M.D., de 25,6% faţă de M.N.

Deci, prin epifizectomie se produce o creştere a P total nucleo-proteidic, fie că vom compara cu M.N. sau M.D.; rezultatele contrarii ca sens se obţin la animalele la care se administra epifizhormon. Variaţiile procentuale sînt mai importante comparînd animalele —E. cu M.N., decît cu acelea decalotate. Relativ la variaţiile conţinutului testicular în acizii ribo- şi timonucleici, cum şi în conţinutul în ribonucleaze, rezultatele vor fi date într-o comunicare viitoare. Notăm totuşi că se observă o creştere constantă a A.R.N. [1] la animalele epifizectomizate, fie că rezultatele sînt comparate la martorii normali, fie la acei decalotaţi. În acelaşi timp, se observă o scădere a A.D.R. [2] la animalele injectate cu extract epifizar. Rezultatele obţinute de noi tind să arate că şi decalotarea simplă are o influenţă asupra conţinutului testicular în nucleo-proteide, la animalele în creştere.

Pentru interpretarea rezultatelor viitoare nu ar fi deci indiferent dacă vom lua termen de comparaţie un martor normal sau decalotat.

În literatura cercetată nu am găsit date asupra studiului metabolismului proteic după epifizectomie.

Rezultatele obţinute de C. I. Parhon, Pitiş şi Stănescu şi comunicate într-o lucrare anterioară, au arătat că prin epifizectomie se produce o stimulare a spermatogenezei la animalele tinere, la care martorii rămîn încă în stadiul prepuber. Rezultatele acestei cercetări arată o diferenţiere în ceea ce priveşte proporţia elementelor celulare de la spermatogoni la spermatozoizi, în testicul. Se observă o maturaţie mai rapidă la animalele —E. Deci, epifizectomia face ca maturaţia să se producă mai repede; decalotarea reduce maturaţia.

Aceste rezultate ar fi paralele cu cele obţinute în lucrarea prezentă, în ceea ce priveşte conţinutul în nucleo-proteide care îşi măresc proporţia după epifizectomie, cînd se produce o dezvoltare mai rapidă a organului şi cînd şi sinteza proteinelor este mărită.

Date recente din literatură au arătat că sinteza proteinelor este precedată de sinteza A.R.N. care la rîndul său se găseşte sub dependenţa A.D.R., din nucleu. Acizii nucleici sînt legaţi de sinteza proteinelor celulare. După Brachet, celulele, care sînt sediul unor multiplicări intense, sînt bogate în acizi nucleici. Acizii nucleici se găsesc din abundenţă în celulele ce sintetizează cantităţi importante de proteine. Creşterea acizilor nucleici se face în momentul diferenţierii celulare, mai ales cînd celula devine secretorie.

Chedrovski a arătat că A.R.N. joacă un rol principal în procesele de dezvoltare, diferenţiere şi activitate, adică în funcţii speciale ale unor celule mature printre care şi formarea secreţiei glandulare. Acizii nucleici joacă probabil un rol şi în legătură cu formarea hormonilor.

---

[1] A.R.N. = acid ribonucleic.
[2] A.D.R. = acid dezoxiribonucleic.

Creşterea ponderală a testiculului şi creşterea conţinutului în nucleo-proteide prin epifizectomie, scăderea ponderală a acestui organ şi scăderea conţinutului în nucleo-proteide prin administrare de extract, arată acţiunea glandei pineale în sinteza nucleinelor la nivelul acestui organ. Pe de altă parte, aceste rezultate vorbesc de existenţa unor corelaţii de ordin antagonist între epifiză şi gonade.

CONCLUZII

Rezultatele obţinute prin studiul ponderal al unor glande endocrine, variaţiile glicemiei şi ale conţinutului unor organe în substanţe minerale, lipide şi acizi nucleici, duc la următoarele concluzii :

1. Se observă corelaţii funcţionale între epifiză şi celelalte glande cu secreţie internă : corelaţii de ordin sinergic cu timusul şi corelaţii de ordin antagonist cu glandele suprarenale şi tiroida.

2. Se observă o influenţă netă a glandei pineale asupra metabolismului glucidic, care se arată printr-o creştere a glicemiei în epifizectomie şi o scădere prin administrare de epifizhormon.

3. Participarea epifizei în reglarea metabolismului mineral (P, K, Ca, Mg) nu pare a lăsa nici o îndoială.

Toate rezultatele obţinute tind să dovedească importanţa epifizei în economia internă a organelor.

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗЭКТОМИИ И ВВЕДЕНИЯ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА СТРУКТУРУ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И НА СОЛЕВОЙ, ЖИРОВОЙ, БЕЛКОВЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ У БЕЛЫХ КРЫС

РЕЗЮМЕ

В первой части работы авторы исследовали три группы белых крыс : первая группа подвергалась эпифизэктомии, вторая группа также подвергалась эпифизэктомии, но с последующим лечением иньекциями эпифизарного гормона (20 инъекций по 0,5 мл), а третья группа подвергалась удалению покрышки черепа и служила в качестве контроля. Животные забивались через 60 дней после операции : изучалось изменение веса тела, а также изменения веса и гистологической структуры эндокринных желез.

Были установлены статистически достоверные различия между животными, подвергнутыми эпифизэктомии или удалению покрышки черепа в отношении повышения веса тела, веса надпочечников, семенников и гистологического аспекта мозгового придатка, а также щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников и семенников.

Все перечисленные измеиения тщательио исследовались посредством парэнтерального введения эпифизарного гормона эпифизэктомизированным животным. Во второй части работы авторы приводят некоторые результаты, проливающие свет на роль шишковидной железы в обмене веществ.

Изучеиие веса некоторых желез внутренней секреции, исследование колебаний гликемии и содержания солей, жиров, нуклеиновых кислот в крови и в некоторых органах дали следующие результаты:

1. Отмечаются функциоиальные корреляции между шишковидиой железой и другими железами внутренней секреции: синергического порядка с зобной железой и антагонистического порядка — с надпочечниками и щитовидной железой.

2. Наблюдается явное влияиие шншковидной железы на углеводный обмен, что выявляется посредством повышения гликемии при эпифизэктомии и сиижения глнкемин прн введении эпифизарного гормона.

3. Не подлежит никакому сомнеиню участие шишковидной железы в регуляции солевого обмена (P, K, Ca, Mg).

INFLUENCE DE L'ÉPIPHYSECTOMIE ET DE L'ADMINISTRATION D'EXTRAIT D'ÉPIPHYSE SUR LA STRUCTURE DES GLANDES ENDOCRINES ET SUR QUELQUES DONNÉES MÉTABOLIQUES CONCERNANT LES MINÉRAUX, LES LIPIDES, LES PROTIDES ET LES GLUCIDES, CHEZ LE RAT ALBINOS

RÉSUMÉ

Dans la première partie de ce travail, les auteurs relatent des observations portant sur trois lots de rats albinos : le premier est formé d'animaux épiphysectomisés ; le second, d'animaux épiphysectomisés, mais soumis à un traitement, par des injections d'épiphysehormone (20 piqûres de 0,5 ml chacune) et le troisième lot est constitué d'animaux décalottés, qui ont servi de témoins. Les animaux ont été sacrifiés 60 jours après l'opération. L'évolution pondérale, ainsi que le poids et la structure histologique des glandes endocrines ont été étudiés.

Des différences significatives ont été constatées entre les animaux épiphysectomisés et décalottés, en ce qui concerne l'augmentation du poids corporel, le poids des surrénales et des testicules, l'aspect histologique de l'hypophyse, de la thyroïde, des parathyroïdes des surrénales et des testicules.

Toutes ces modifications ont été étudiées d'une manière comparative, par des injections d'épiphysehormone, chez les animaux épiphysectomisés.

Dans la seconde partie du travail, les auteurs relatent certains résultats ayant trait à l'action métabolique de l'épiphyse.

L'étude pondérale de certaines glandes endocrines et celle des variations de la glycémie et de la teneur en substances minérales, en lipides, en acides nucléiques, de quelques organes, a donné les résultats suivants :

1° Entre l'épiphyse et d'autres glandes à sécrétion interne, on remarque des corrélations fonctionnelles : d'ordre synergique avec le thymus, et d'ordre antagoniste avec les surrénales et la thyroïde.

2° On observe une influence nette de la glande pinéale sur le métabolisme des glucides, influence mise en évidence par une hausse de la glycémie, après l'épiphysectomie, et une baisse, lors de l'administration d'épiphysehormone.

3° La participation de l'épiphyse à la régulation du métabolisme minéral (P, K, Ca, Mg) semble indubitable.

BIBLIOGRAFIE

1 M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu, *O nouă tehnică de extirpare a epifizei la şobolani şi cobai,* Bul. şt. Acad. R.P.R., Seria: şt. med., 1950, t. II, nr. 3, p. 173.
2. C. I. Parhon, M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu, *Contribuţii la studiul anepifiziei experimentale,* Bul. şt. Acad. R.P.R., Seria: şt. med., 1950, t. II, nr. 7, p. 739.
3. Gr. Benetato et P. Ciurdariu, *Influence de l'âge sur le potassium tissulaire,* C. R. Soc. Biol., 1939, t. 132, p. 177.
4. — *Influence de l'âge sur le potassium sanguin,* C. R. Soc. Biol., 1939, t. 132, p. 175.
5. J. Brachet, *Synthèse des protéines ribonucléoprotéides,* Exp. Ann. Biochim. Méd., 1951, t. XII, p. 1—17.
6. Gorodinskaia, Citat din: *Citoarhitectura scoarţei creierului mare la om.* Sarkisov, 1949.
7. Chedrovski, *Acidul ribonucleic şi rolul lui în dezvoltarea şi funcţiunile celulei,* Uspehi Sov. Biol., 1951 nr. 1.
8. Şt.-M. Milcu, I. Milcu şi E. Damian, *Acţiunea hipoglicemiantă a epifizhormonului,* Com. Acad. R.P.R., 1951, t. I, nr. 7, p. 683.
9. Şt.-M. Milcu, *Influenţa epifizhormonului asupra arteriosclerozei experimentale,* Bul. şt. Acad. R.P.R., Secţia şt. med., 1952, nr. 2.
10. Şt.-M. Milcu şi M. Pitiş, *Acţiunea epifizhormonului asupra celulelor seminale,* Bul. şt. Acad. R.P.R., Seria şt. med., 1950, t. II, nr. 1, p. 29.
11. C. I. Parhon, *L'épiphyse au point de vue endocrinologique,* Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 7—8, p. 349.
12. C. I. Parhon et G. Werner, *Nouvelles recherches sur les syndromes hyperépiphysaires expérimentaux,* Bull. mém. Sect. endocr., 1937, nr. 6, p. 165.
13. C. I. Parhon, G. Werner şi M. Cahane, *Cercetări asupra acţiunii extractului epifizar asupra glicogenului hepatic,* Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 9—10, p. 555.
14. Simonnet et coll., *Action de l'épiphyse sur la teneur des surrénales en cholesterol et en acide ascorbique chez le rat blanc mâle ou femelle,* Ann. Endocr., 1951, t. 12.

INFLUENȚA EPIFIZECTOMIEI ASUPRA METABOLISMULUI MINERAL ȘI ASUPRA GLICEMIEI LA ȘOBOLANUL ALB *

Studiul epifizei este urmărit în Institutul de endocrinologie sub diferite aspecte.

Intr-o lucrare anterioară am studiat acțiunea extractului epifizar, preparat de I. Milcu, asupra creșterii și asupra metabolismului mineral (P, Ca, K, Mg) și al apei la șobolanul alb.

Rezultatele ne-au arătat că extractul alcalin de epifiză influențează creșterea în lungime și în greutate a animalelor tinere și produce variații ale conținutului în substanțe minerale și apă în organele studiate.

De asemenea produce variații ponderale ale tiroidei, gonadelor, suprarenalelor, variații ce arată corelațiile ce există între glanda pineală și celelalte glande cu secreție internă.

Relativ la administrarea extractului la animale de două vîrste diferite, se observă că variațiile cantitative ale apei și ale elementelor studiate au fost mai importante la animalele tinere decît la cele adulte.

Punerea la punct a unei tehnici de extirpare a pinealei de către M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu ne-a permis să privim această problemă și sub alt aspect și să-i completăm studiul.

In lucrarea de față, ne-am propus să cercetăm influența extirpării epifizei asupra conținutului unor glande și organe în substanțe minerale, lipide și acizi nucleici.

Rezultatul experiențelor de extirpare a pinealei au fost diferite, după diverși autori, fapt care s-ar putea explica prin diferența metodelor de lucru folosite, prin specia pe care au lucrat, prin vîrsta animalelor de experiență.

Relativ la studiul modificărilor metabolice, unul din noi (C. I. Parhon, cu colaboratori) a studiat acțiunea extractului de epifiză din mai multe puncte de vedere.

---

* In colaborare cu I. Potop și colaboratori. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 1—2, p. 82.

În literatură nu am găsit date suficiente care să ne arate influenţa pinealectomiei asupra metabolismului mineral, glucidic sau proteic.

Într-o lucrare de dată recentă, Şt.-M. Milcu, I. Milcu şi El. Damian, au expus rezultatele cercetării acţiunii epifizhormonului asupra metabolismului glucidelor, arătînd acţiunea sa hipoglicemiantă.

Simmonet şi colaboratori s-au ocupat de modificările cantităţii de colesterol şi de acid ascorbic, care se produc la nivelul suprarenalei prin epifizectomie. Aceste variaţii ar sugera o contribuţie a epifizei în reglarea activităţii corticosuprarenale.

În experienţele de faţă, am folosit un număr de 32 de şobolani masculi tineri (în greutate de 60—80 g), care au fost împărţiţi în 4 loturi: primul lot de animale au fost epifizectomizate după tehnica stabilită de M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu; al doilea lot, cuprinde animale ce au suferit operaţia de decalotare fără a li se extirpa epifiza şi care vor servi ca martori celor dintîi; al treilea lot, compus dintr-un număr mai restrîns de animale, cuprinde animale martore normale, şi al patrulea lot, animale cărora li s-a administrat extract de epifiză timp de 30 de zile, zilnic 1 ml extract corespunzînd la 0,10 g de glandă proaspătă.

Toate animalele au fost cîntărite înainte de a fi operate sau tratate cu extract de epifiză odată cu martorii respectivi — martori decalotaţi şi martori normali — după o lună, şi în ziua sacrificării. Animalele din cele 4 loturi au fost sacrificate după un interval de 54 de zile.

S-au făcut următoarele determinări: greutatea animalelor, variaţiile ponderale ale unor glande endocrine, glicemia, conţinutul în minerale (P, Ca, Mg şi K) al creierului, ficatului şi timusului, conţinutul în lipide al creierului, ficatului şi testiculului şi conţinutul în acizi nucleici (ribo- şi dezoxiribonucleic) al testiculelor. În lucrarea de faţă, dăm două rezultate relative la metabolismul mineral şi glucidic. Rezultatele relative la creşterea în greutate arată că greutatea animalelor creşte la toate animalele — E. şi M.D. [1]) tinere, diferenţa procentului de creştere fiind neînsemnată: 69% la — E. şi 72% M.D.

A. GREUTATEA ORGANELOR ÎN GRAME

Rezultatele arată că:

Prin epifizectomie se observă variaţii ponderale ale glandelor studiate. Astfel, variaţii în greutatea gonadelor şi tiroidei, în sensul unei creşteri la totalitatea animalelor în experienţă.

Rezultatele sînt contrare de sens la animalele injectate cu epifizhormon unde se observă o scădere ponderală a tiroidei şi a gonadelor. Aceste rezultate ar arăta că epifiza exercită o acţiune inhibitorie asupra gonadelor în stadiul de dezvoltare, acţiune care s-ar exercita prin intermediul hormonului gonadotrop al hipofizei.

---

[1]) —E. = animale epifizectomizate
M.D. = martor decalotat
+E. = animal injectat cu extract de epifiză
M. = martor normal.

În majoritatea cazurilor examinate (8 din 13), se observă o stimulare în dezvoltarea suprarenalelor, prin creşterea ponderală a lor la — E. şi prin scăderea ponderală la + E.

Timusul este involuat în majoritatea cazurilor examinate (8 din 13) şi este mărit de volum la majoritatea animalelor + E. Regresiunea timusului la animalele epifizectomizate vorbeşte pentru o corelaţie timo-epifizară, probabil prin intermediul glandelor genitale. Aceste rezultate, care confirmă pe cele obţinute de Parhon şi Werner, la păsări, par a pleda pentru un sinergism funcţional între epifiză şi timus.

În ceea ce priveşte corelaţiile spleno-epifizare, rezultatele nu sînt constante la —E, deşi la numărul mic de animale +E. se observă o scădere ponderală a splinei.

Vedem că cercetarea ponderală a unor glande ar arăta o corelaţie de ordin antagonist între epifiză, gonade, suprarenală şi tiroidă şi mai degrabă un sinergism între epifiză şi timus.

B. INFLUENŢA EPIFIZEI ASUPRA VARIAŢIILOR GLICEMIEI

Rezultatele arată următoarele:

La animale —E., se observă o creştere a glicemiei de la 1,04 g% la 1,25 g%, iar la animalele + E., o scădere de 0,93 g%. Variaţiile într-un sens sau altul se produc în mod constant la toate animalele din experienţă. Creşterile de 0,24 g% sînt mai importante decît scăderile de 0,11 g%'. Studiul acţiunii epifizei asupra metabolismului glucidic a fost iniţiat de cîteva experienţe ale lui Parhon, Werner şi Kahane din care reieşea că extractul de epifiză tinde să mărească glicogenul hepatic la păsări.

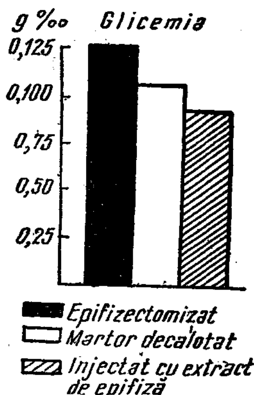


Fig. 1

Deşi acţiunea glandei pineale asupra metabolismului glucidic apare astăzi în mod net, mecanismul de acţiune nu este lămurit. Hipoglicemia produsă prin extract ar fi datorită, după Şt.-M. Milcu, I. Milcu şi El. Damian unei descărcări de insulină, deoarece prin administrarea cronică de epifizhormon la şobolani se produce o hiperplazie a insulelor Langerhans. Dat fiind că pinealectomia are influenţă asupra suprarenalei, această glandă, prin grupa hormonilor metabolici, intervine de asemenea în metabolismul glucidic (graficul din fig. 1).

C. CONŢINUTUL CREIERULUI, FICATULUI ŞI TIMUSULUI ÎN SUBSTANŢE MINERALE (P. K, Ca ŞI Mg) SUB INFLUENŢA EPIFIZECTOMIEI

În creier: prin epifizectomie, cantitatea de P (v. = 0,270—0,712% la M. D. şi v. = 0,364 — 1,345 g% la — E.) creşte de la v.m.n. de 0,466 la v.m. de 0,781%'; creşterile sînt de 0,315%.

Se observă de asemenea o creştere a K în creier la majoritatea animalelor din experienţă (7 din10). Cantitatea de K (v. = 0,242 — 0,409 g% la M.D. şi v. 0,283 — 0,562 la — E.). Conţinutul în K, creşte în creier de la v.m.n. de 0,325% la v.m. de 0,422%. Creşterile sînt de 0,097.

Conţinutul în Ca al creierului total variază între 0,032—0,075 g% la M.D. şi 0,056 — 0,088 g% la — E. Variaţiile în conţinutul în Ca al creierului nu sînt nete, deşi se observă o scădere a Ca la majoritatea animalelor.

Conţinutul în Mg al creierului variază între 0,037 şi 0,051 g% la M. D. şi 0,025 — 0,041 g% la — E. Se observă o scădere a Mg la majoritatea animalelor din experienţă, de la v.m.n. de 0,044 la v.m. de 0,032 g%.

Prin epifizectomie, conţinutul creierului în P şi K creşte, iar Ca şi Mg scade.

Rezultatele experienţelor de administrare de epifizhormon la şobolani au arătat rezultate contrare de sens, adică o creştere de Ca şi o scădere de P în creier, creşterile şi scăderile fiind mai puţin importante decît la animalele epifizectomizate.

Variaţiile elementelor minerale atît de strîns legate de activitatea neuro-musculară ne arată posibilitatea participării epifizei în aceste procese şi permit o explicare a efectului sedativ pe care îl are extractul epifizar, aplicat în unele tulburări endocrine.

În ficat: prin extirparea epifizei, cantitatea de P (v. = 0,309 — 0,685 g% la M. D. şi v. = 0,339 — 1,414 g% la — E.) creşte la totalitatea animalelor din experienţă, deşi la două grupe de animale variaţiile sînt foarte mici. Conţinutul ficatului în P creşte de la v.m.n. de 0,497 g% la v.m. de 0,877 g%.

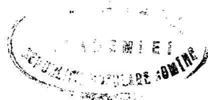
Conţinutul în K (v. = 0,214 — 0,666 g% la M.D. şi v. = 0,163 — 0,565 g% la —E.) scade de la v.m.n. de 0,440 g% la v.m. de 0,364 g%. Scăderea se observă la toate animalele afară de unul.

Conţinutul în Ca (v. = 0,041 — 0,081 g% la M.D. şi v. = 0,022 — 0,067 g% la — E.) scade neînsemnat la majoritatea animalelor din experienţă, exceptînd două, la care rămîne neschimbat, de la v.m.n. de 0,066 g% la v.m. de 0,063 g%.

Conţinutul în Mg (v. = 0,030 — 0,053 g% la M.D. şi v. = 0,021 — 0,042 la g% — E.) scade de la v.m.n. de 0,0415 g% la v.m. de 0,031%. Scăderile se produc la majoritatea animalelor din experienţă, exceptînd unul singur la care Mg rămîne neschimbat.

Conţinutul *timusului* în minerale variază astfel : P total (v. = 0,456 — 0,692 g% la M.D. şi 0,471 — 0.901 g% la — E.) creşte la majoritatea animalelor (la unul singur rămîne neschimbat) de la v.m.n. de 0,574 g% la v.m. de 0,686 g%.

Conţinutul în K (v. = 0,223 — 0,374 la M.D. şi 0,308 — 0,312 g% la — E.) scade la majoritatea animalelor din experienţă de la v.m.n. 0,290 g% la v.m. de 0,260 g%.



Conţinutul în Ca (v. = 0,054 — 0,120 g%' la M.D. şi 0,057 — 0,112 la — E.) variază inconstant în urma epifizectomiei: la unele animale scade, la altele creşte.

Conţinutul în Mg (v. = 0,058 g% la M.D. şi 0,023 — 0,45 g% la — E.) scade în majoritatea cazurilor examinate de la v.m.n. de 0,042 g% la v.m. de 0,034 g%' (graficul din fig. 2).

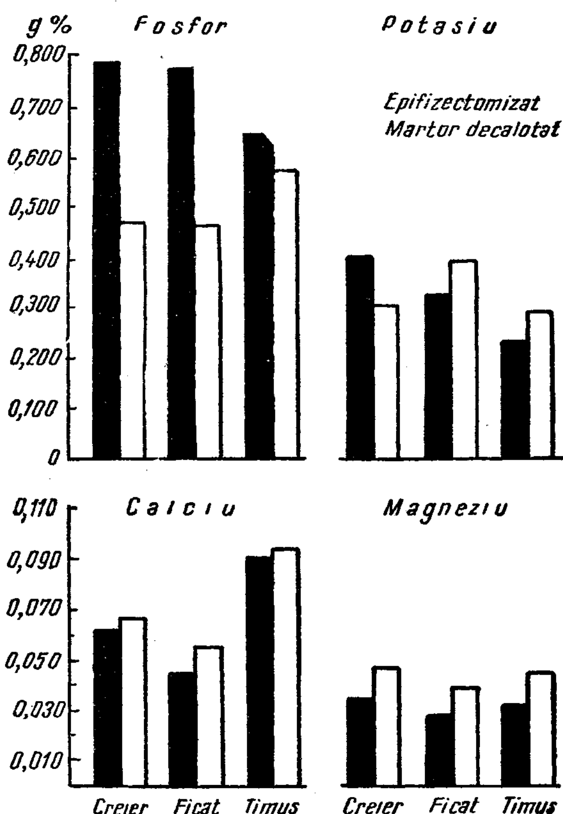


Fig. 2

Rezultatele obţinute sugerează participarea epifizei în reglarea metabolismului mineral şi în special al P, K şi Mg.

După epifizectomie, se observă o creştere a P în creier, ficat şi timus, concomitent cu scăderea Ca şi Mg în aceste organe; de asemenea, o creştere a K în creier, concomitent cu scăderea acestui element în ficat şi timus.

Unele rezultate de sens contrar au fost obţinute de noi într-o cercetare anterioară, cînd am lucrat cu şobolani cărora li s-a administrat extract de epifiză, sau cu cobai. Rezultatele obţinute acum confirmă pe cele obţinute anterior, faţă de care apar ca de ordin complementar.

În urma administrării de extract epifizar, Parhon şi Werner au găsit o scădere a kaliemiei şi o creştere a calcemiei la păsări.

Cercetările unuia dintre noi arată că tratamentul cu extract epifizar şi cel paratiroidian intervin paralel în metabolismul Ca şi K. O problemă care se ridică ar fi aceea de a se cerceta dacă acţiunea extractului epifizar ar putea să se exercite prin intermediul paratiroidelor ? De altfel epifiza pare a interveni în metabolismul mineral şi prin acţiunea sa diuretică.

În lucrări ce priveau influenţa vîrstei asupra K din sînge şi ţesuturi, Benetato şi colaboratori au arătat că în bătrîneţe se produce, paralel cu scăderea capacităţii funcţionale şi micşorarea gradului de solubilitate a proteinelor ţesuturilor, o mobilizare a K din ţesuturi, cu acumularea lui sub formă ionică în sînge. În cercetarea de faţă, scăderea în unele ţesuturi a K, bioelement fundamental, care menţine integritatea sistemelor coloidale din protoplasmă celulară, ar susţine ideea unei îmbătrîniri experimentale în urma epifizectomiei.

Problema este complexă, şi din punct de vedere biochimic ar trebui analizată sub mai multe aspecte. În primul rînd ar fi de cercetat metabolismul K şi metabolismul proteic concomitent, în ţesuturi şi în sînge, atît la animale bătrîne tratate şi netratate cu extract de epifiză, cît şi la cele epifizectomizate.

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗЭКТОМИИ НА СОЛЕВОЙ ОБМЕН И ГЛИКЕМИЮ У БЕЛЫХ КРЫС

РЕЗЮМЕ

Авторы изучали влияние шишковидной железы на количество солей, жиров и нуклеиновых кислот в различных органах и железах. В этой работе приводятся эффекты, оказываемые эпифизэктомией на солевой обмен и содержание сахара в крови.

Опыты производились на белых крысах-самцах с средним весом 50—60 г. У некоторых животных производилось удаление шишковидной железы, а у других — покрышки черепа, причем последние служили в качестве контрольной группы. Третья группа животных подверглась парэнтеральному лечению экстрактом шишковидной железы.

Были получены следующие результаты:

1. Отмечаются функциональные взаимоотношения между шишковидной железой и другими железами внутренней секреции. Эта корреляция носит синергический характер в отношении зобной железы и антагонистический характер — в отношении щитовидиой железы, надпочечников и половых желез.

2. Наблюдается весьма интенсивное влияние шишковидной железы на углеводный обмен, что выражается в повышении гликемии после

эпифизэктомии и в снижении сахара в крови после введения эпифизарного гормона.

3. Не подлежит никакому сомнению участие шишковидной железы в регуляции солевого обмена (P, K, Mg и Ca).

INFLUENCE DE L'ÉPIPHYSECTOMIE SUR LE MÉTABOLISME MINÉRAL ET SUR LA GLYCÉMIE DU RAT ALBINOS

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié l'influence de l'épiphyse sur la teneur en substances minérales, lipides et acides nucléiques, de certains organes et glandes. Dans cet article, ils relatent les effets de l'épiphysectomie sur le métabolisme minéral et la glycémie.

Les expériences ont porté sur des rats albinos, d'un poids moyen de 50 à 60 g. Certains animaux ont été épiphysectomisés, d'autres décalottés, afin de servir de témoins ; un troisième lot a rèçu des injections d'extrait d'épiphyse.

Résultats

1° On remarque des corrélations fonctionnelles entre l'épiphyse et les autres glandes à sécrétion interne. Les caractères de ces corrélations sont : synergiques, avec le thymus, et antagonistes, avec les gonades, les surrénales, la thyroïde.

2° L'influence, très nette, de la glande pinéale sur le métabolisme des glucides est illustrée par une hausse de la glycémie, après l'épiphysectomie, et une baisse de la même, consécutivement à l'administration d'épiphysehormone.

3° La participation de l'épiphyse à la régulation du métabolisme minéral (P, K, Mg, Ca) ne laisse guère de doutes.

INFLUENȚA EPIFIZECTOMIEI ȘI A ADMINISTRĂRII DE EXTRACT EPIFIZAR ASUPRA CONȚINUTULUI UNOR ORGANE ÎN LIPIDE ȘI ACIZI NUCLEICI *

Într-o lucrare anterioară, am comunicat rezultatele relative la influența epifizectomiei asupra conținutului în minerale al unor organe și asupra glicemiei la șobolanul alb.

În lucrarea de față, prezentăm rezultatele cercetării la aceleași loturi de animale, a conținutului în lipide al creierului, ficatului și testiculului, și a conținutului testiculului în acizi nucleici, sub influența epifizectomiei și a administrării de extract epifizar.

Ipoteza de lucru. Plecînd de la faptul observat recent de Parhon, Pitiș și Stănescu că prin epifizectomie se produce o stimulare în creșterea ponderală a glandelor genitale și maturarea acestora, iar prin administrare de extract epifizar se produce o inhibiție a acestor organe, ne-am propus să cercetăm variațiile conținutului acestor organe în lipide și în acizi nucleici, care se găsesc din abundență în celulele ce sintetizează cantități importante de proteine, la animalele în dezvoltare, mai ales în momentul diferențierii celulare.

Protocolul experimental a fost același ca și în lucrarea anterioară, animalele de experiență fiind împărțite în patru loturi : — E ; M. D. ; + E ; M. N. [1]).

Rezultatele obținute arată următoarele :

1. Conținutul în lipide totale variază între 7,38 g% și 9,68g% la animalele martore decalotate, între 8,36 g% și 10,81 g% la animalele epifizectomizate și între 8,03 g% și 7,71 g% la animalele injectate cu extract epifizar.

---

* În colaborare cu I. Potop și colaboratori. Publicat în Com. Acad. R.P.R., 1952, t. II, nr. 9, p. 659—663.

[1]) — E., animale epifizectomizate ; M.D., martori decalotați ; + E., animale injectate cu extract epifizar ; M.N., martori normali.

Se observă în creier o creştere a conţinutului în lipide totale, la animalele —E. de la v.m. de 8,57 g% la v.m. de 9,54% şi o scădere la v.m. de 8,40 g% la animalele + E. Modificările se produc în mod constant la toate animalele din această experienţă.

Cercetări anterioare au arătat la şobolanul alb în creştere, o mărire a cantităţii de lipide din creier, odată cu creşterea P total, P lipide, P protide, N total şi N proteic; se observă deci o creştere a conţinutului lipidelor în creier prin epifizectomie şi o scădere prin administrare de extract epifizar.

Gorodinskaia (2) a demonstrat importanţa lipidelor în activitatea creierului. Ea a arătat că o anumită stare a sistemului nervos, care nu corespunde unei funcţii normale, este întovărăşită de variaţii în compoziţia chimică a scoarţei, variaţii ce privesc în special lipidele.

Se poate spune că epifizectomia produce modificări funcţionale ale creierului, fapt ce este dovedit în experienţele de faţă prin creşterea lipidelor la animale — E, în comparaţie cu cele decalotate.

In ficat, conţinutul în lipide variază între 4,40 g% şi 5,52 g% la animalele martore decalotate, între 4,96 g% şi 6,22 g% la animalele — E. şi între 3,05 g% şi 5,20 g% la animalele la care s-a administrat extract de epifiză. Se observă o creştere a lipidelor de la v.m. [1]) de 5,025 g% la M.D., la 5,730 g% la — E. şi o scădere la 4,298 g% la +E. Modificările se produc constant la toate animalele din experienţă.

Cercetările lui Milcu şi colab. (3) şi ale lui Simonnet (6) ar sugera influenţa epifizei în reglarea activităţii corticosuprarenale.

In testicul, conţinutul în lipide variază între 2,31 g% şi 4,20 g% la animalele — E. şi între 2,03 g% şi 3,12 g% la animalele M.D. Se observă că conţinutul în lipide creşte de la v.m. de 2,65 g% la M.D., la 3,25 g% la — E.

Rezultatele obţinute sînt constante pentru toate animalele din experienţă. Ele arată o creştere a conţinutului în lipide al organelor examinate (creier, ficat şi testicul), prin extirparea pinealei şi dimpotrivă, o scădere a lipidelor din creier şi ficat prin administrare de extract.

Diferenţele de variaţii sînt mai importante în creierul animalelor — E.

Aceste variaţii ale organelor examinate în ceea ce priveşte conţinutul în lipide, arată influenţa epifizei asupra metabolismului lipidic.

2. Conţinutul în acizi nucleici al testiculelor la şobolani — E şi la cei la care a fost administrat extract epifizar. In primul rînd, vom ţine seamă de variaţiile ponderale ale acestor organe la animalele — E., M.D., + E. şi M.N. Prin epifizectomie, se produce o stimulare în creşterea ponderală a testiculelor de 0,13 g%, comparînd cu M.D. şi de 0,41 g%, comparînd cu M.N.; dimpotrivă, prin administrarea de extract epifizar, se produce o inhibare în dezvoltarea acestui organ, printr-o scădere a greutăţii de 0,35 g%. Atît creşterile, cît şi scăderile ponderale se produc la toate animalele din experienţă. Aceste rezultate, care ar

[1]) v.m. = valoare medie.

arăta corelaţii de ordin antagonist între gonade şi epifiză, confirmă pe acele obţinute anterior de Parhon (5), Milcu şi Pitiş (4).

Conţinutul în P.T.[1]) nucleoproteidic variază între 50 mg% şi 80 mg% la — E.; între 42 mg% şi 69 mg% la M.D.; între 35 mg% şi 53 mg%' la M.N. şi între 32 mg% şi 46 mg% la + E. In medie, 72,2 mg% la — E.; 60,6 mg% la M.D.; 40,6 mg% la + E. şi 46,6 mg% la M.N.

Conţinutul în P.T. nucleoproteidic variază în felul următor: comparînd animalele epifizectomizate cu martorii decalotaţi, se observă o creştere a P nucleoproteidic la animalele epifizectomizate de 11,6 g%, iar comparînd animalele — E. cu M.N., o creştere de 25,6%'. Rezultate contrarii se observă comparînd animalele + E. cu M.N., cînd se produce o scădere a P total nucleoproteidic de 6 g%. Comparînd martorul decalotat cu M.N., se observă o creştere a P total nucleoproteidic la martorul M.D. de 25,6 g% faţă de M.N.

Deci, prin epifizectomie se produce o creştere a P. total nucleoproteidic, fie că vom compara cu M.N. sau cu M.D. Rezultate de sens contrar se obţin la animalele la care s-a administrat epifizhormon.

Variaţiile procentuale sînt mai importante comparînd animalele — E. cu M.N. decît cele decalotate.

Relativ la variaţiile conţinutului testiculelor în acizi ribo- şi timonucleici, precum şi conţinutul în ribonucleaze, rezultatele vor fi date într-o comunicare viitoare. Notăm totuşi că, la animalele epifizectomizate se observă o creştere constantă a A.D.R., fie că rezultatele sînt comparate cu martorii normali, fie cu acei decalotaţi. In acelaşi timp, se observă o scădere a acidului D.R.N. la animalele injectate cu extract epifizar.

Rezultatele obţinute arată că decalotarea ar avea influenţă asupra conţinutului testicular în nucleoproteide la animalele în creştere.

Pentru interpretarea rezultatelor, nu este indiferent dacă vom lua termen de comparaţie un martor normal sau decalotat.

In literatura cercetată, nu am găsit date asupra studiului metabolismului proteic în epifizectomie.

Rezultatele obţinute de C. I. Parhon, M. Pitiş şi V. Stănescu, paralel cu cele din lucrarea prezentă, au arătat că prin epifizectomie se produce o stimulare a spermatogenezei la animalele tinere, la cei martori rămînînd în stadiul prepuber.

Date recente din literatură au arătat că sinteza proteinelor este precedată de sinteza A.R.N., care la rîndul său se găseşte sub dependenţa A.D.R. din nucleu.

Chedrovski (1) a arătat că A.R.N. joacă rolul principal în procesele celulare, în sinteza materiei vii, deci în toate procesele de dezvoltare, diferenţiere şi activitate, adică în funcţiile speciale ale unor celule mature, printre care şi în formarea secreţiei glandulare.

[1]) P.T. = fostor total.

CONCLUZII

Rezultatele din lucrarea de faţă arată influenţa epifizei asupra dezvoltării testiculare prin modificările ponderale şi variaţiile în conţinutul în nucleoproteide.

Creşterea ponderală a testiculului şi creşterea conţinutului în nucleoproteide prin epifizectomie, scăderea ponderală a acestui organ şi scăderea conţinutului în nucleo-proteide prin administrare de extracte, sînt fapte care arată acţiunea glandei pineale în sinteza nucleinelor la nivelul acestui organ. Pe de altă parte, aceste rezultate vorbesc de existenţa unor corelaţii de ordin antagonist între epifiză şi gonade. Se observă variaţii constante şi de sens contrar în conţinutul organelor examinate în lipide totale sub influenţa epifizectomiei şi a administrării de extract epifizar, care arată acţiunea acestei glande în metabolismul lipidic.

Aceste rezultate tind să dovedească importanţa epifizei în economia internă a organelor.

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗЭКТОМИИ И ВВЕДЕНИЯ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА КОЛИЧЕСТВО ЖИРОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ

РЕЗЮМЕ

Авторы поставили перед собой задачу изучить влияние шишковидной железы на содержание жиров и нуклеиновых кислот в различных органах и тканях, исходя из предположения, что эпифизэктомия должна вызвать экспериментальное постарение посредством ускорения процесса созревания и что удаление вышеуказанной железы должно также повлиять на обмен веществ.

Исследования производились на эпифизэктомированных крысах, животных с удаленной покрышкой черепа и, наконец, на крысах, которым вводился эпифизарный экстракт, а также и на интактных животных, служивших контролем.

Влияние шишковидной железы на развитие семенников ясно вытекает из изменения веса и содержания нуклеопротеинов в вышеуказанных железах.

После эпифизэктомии отмечается повышение веса семенников и содержание нуклеопротеинов в этих железах. Введение эпифизарного экстракта вызывает снижение веса органа и содержания нуклеопротеинов в последнем.

Вышеуказанные факты подтверждают влияние шишковидной железы на синтез нуклеопротеинов в этом органе и указывают на существо-

вание антагонистических взаимоотношений между шишковидной железой и половыми железами.

Наблюдается также влияние эпифизэктомии и введения эпифизарного экстракта на жировой обмен.

INFLUENCE DE L'ÉPIPHYSECTOMIE ET DE L'ADMINISTRATION D'EXTRAIT D'ÉPIPHYSE SUR LA TENEUR EN LIPIDES ET ACIDES NUCLÉIQUES DE QUELQUES ORGANES

RÉSUMÉ

Les auteurs se sont proposé d'étudier l'influence de l'épiphyse sur la teneur en lipides et acides nucléiques de certains organes. Ils ont pris pour point de départ la supposition que l'épiphysectomie entraînerait un vieillissement expérimental, du fait de l'accélération du processus de maturation, et qu'elle exercerait également une certaine influence sur les métabolismes.

L'étude a porté sur des rats épiphysectomisés, décalottés, traités à l'extrait d'épiphyse et sur des rats normaux, servant de témoins.

L'influence de l'épiphyse sur le développement testiculaire ressort nettement des modifications pondérales et des variations de la teneur en nucléoprotéines de ces glandes.

Après l'épiphysectomie, on remarque une augmentation du poids du testicule et de sa teneur en nucléoprotéines. L'administration d'extrait d'épiphyse produit une baisse du poids de l'organe et de la teneur en nucléoprotéines.

Ce fait démontre l'action de la glande pinéale sur la synthèse des nucléoprotéines dans cet organe et indique l'existence des corrélations antagonistes entre l'épiphyse et les gonades.

Il démontre également l'influence de l'épiphysectomie et du traitement à l'extrait d'épiphyse sur le métabolisme des lipides.

BIBLIOGRAFIE

1. Chedrovski B. V., Uspehi sovremennoi biologhii, 1951, nr. 1.
2. Gorodinskaia, Medik. biologhiceski jurnal, 1926, nr. 1, p. 77.
3. Milcu Şt.-M. şi colab., Bul. şt. Acad. R.P.R., Secţ. şt. med., 1952, t. IV, nr. 2, p. 415.
4. Milcu Şt.-M. şi Pitiş M., Recueil d'étude méd., Bucureşti, 1949.
5. Parhon C. I., Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 7—8, p. 349.
6. Simmonet et coll., J. Physiol., 1950, t. 42, nr. 3.

CERCETĂRI ASUPRA SINDROAMELOR HIPEREPIFIZARE EXPERIMENTALE *

De la prima lucrare a lui Marburg, ştim că anumite tumori ale epifizei sînt întovărăşite de o dezvoltare exagerată a organelor genitale externe, precum şi de o accelerare în creşterea corpului. Aceste fenomene au fost observate numai la bărbaţi. Pelizzi a desemnat acest sindrom sub numele de macrogenitosomie. Raporturile cu glanda pineală au fost mult discutate. Pentru a limpezi natura acestor raporturi, s-a recurs la experimentare.

Foa, după Exner şi Boese (care n-au avut rezultate pozitive după extirparea epifizei la iepurele de casă), a găsit, la cocoşi epifizectomizaţi, o dezvoltare enormă a crestei şi o sporire ca volum a gonadelor cu 20—30% faţă de păsările normale. La găini, experienţele au dat rezultate negative. Sarteschi, la cîini şi iepuri de casă, Horrax, la cobai, au găsit de asemenea mărirea testiculelor, după extirparea glandei pineale. Folosind găina ca animal de experienţă, Izawa a produs, la una din păsările sale, sindromul pubertăţii precoce. Clemente confirmă experienţele lui Foa asupra cocoşului; la un cobai femelă şi la o iepuroaică de casă, el a reuşit să accelereze mersul gravidităţii: Demel a observat la berbec o creştere a testiculelor; caracterele secundare au suferit dimpotrivă o regresiune (coarnele). Urechia şi Grigoriu n-au notat nici o influenţă a epifizectomiei, asupra gonadelor; totuşi, ei au găsit, după operaţie, o creştere însemnată a hipofizei a cărui însemnătate în dezvoltarea gonadelor este destul de cunoscută. La mormoloci, Soter a observat o accelerare în metamorfoză după pinealectomie, iar Hoskins şi Hoskins, în experienţe analoage au obţinut rezultate negative.

În afară de fapte pozitive, observate după epifizectomie, sînt autori cari au ajuns la rezultate contrare după extirparea glandei pineale la animale (Bordetscher, Rewton şi Rusbridge). Rezultate negative au fost notate şi de Dandy, la cîine, precum şi de Kolmer şi Lovy, Sisson şi Finey, Andersen şi Wolf la şobolani.

---

* În colaborare cu Gherta Werner. Publicat în Bull. mém., Sect. endocr., Bucureşti, 1937, nr. 2.

Engel, operînd şobolani masculi şi femele, în vîrstă de 2—3 zile, după 4—8 săptămîni de la operaţie, n-a găsit nici o modificare în greutatea ovarelor. A notat însă un număr de foliculi, puţin mai mari în ovare şi un epiteliu, puţin mai înalt în veziculele seminale la masculi.

În afară de sindromul de deficit, s-a căutat să se producă o hiperepifizie experimentală fie prin grefă de glande, fie prin administrare pe cale bucală sau parenterală de extract glandular.

Introducînd substanţă epifizară în apă, Addairs şi Chidester a accelerat evoluţia mormolocilor, accelerare analoagă cu cea obţinută cu tiroxină ; prin această experienţă, autorul a confirmat pe cea făcută de Adler, Kozelka, Weinberg. Prin grefe de epifiză, Mortin şi Welin au obţinut efecte nule, în ceea ce priveşte modificările gonadelor.

Engel, prin injecţii cu doze mari de extract de epifiză umană făcute la şobolani (în vîrstă de 10—20 zile) a constatat o oprire în dezvoltarea testiculelor. Dozele reduse n-au dat nici un rezultat. La femele, chiar cu doze mari, efectele au rămas nule.

Prin urmare, din majoritatea experienţelor cu rezultate pozitive, se poate conchide că epifiza exercită un rol de frînă asupra gonadelor genitale. Pe de altă parte, pare un fapt stabilit că epifiza se găseşte sub dependenţa funcţiei gonadelor. Biche şi Hulles au găsit, după castrare, o atrofie a parenchimului epifizar ; de asemenea glanda pineală a boului este mai mică decît cea a taurului. Şi Acher confirmă acest fapt, la cîine, iepuri de casă, cobai. Acest autor notează o mărire a volumului epifizei, în timpul gestaţiei. Pellegrini şi Kuggieri, dimpotrivă, sînt de părere că, castrarea are drept urmare mărirea glandei pineale.

Calvet, prin experienţele sale, confirmă pe cele ale lui Biche şi Hulles, precum şi pe cele ale lui Ashner.

Bürger, injectînd la şoareci femele, în acelaşi timp, extract apos de epifiză şi hormon folicular (Hogival) a putut tulbura ciclul estral. Experienţele lui Calvet pledează în acelaşi sens. Silberstein, ca şi Engel n-au putut nota vreo schimbare a acestui ciclu, în experienţe analoge celor făcute de Bürger. După Engel, acţiunea epifizei nu se exercită direct asupra gonadelor, prin intermediul hormonului gonadotrop al epifizei.

După Nemura şi Volkman, este un raport constant între greutatea glandei pituitare şi greutatea glandei pineale. Am văzut că Urechia şi Grigoriu au notat hipertrofia hipofizei, după epifizectomie.

Prin injecţii simultane de hormon gonadotrop (urina de femeie gravidă) şi de extract epifizar la şoareci infantili, Engel a reuşit să frîneze acţiunea primului asupra ovarului. Experienţele lui Fleischmaren şi Goldhammer, Silberstein, dovedesc, de asemenea, acţiunea inhibitoare ce epifiza exercită asupra hormonului gonadotrop al hipofizei, cel puţin la femelă. Pentru a obţine acelaşi efect la mascul, este nevoie de o doză mult mai mare de hormon epifizar.

După Engel, epifiza ar putea exercita acţiunea inhibitoare asupra gonadelor, în trei moduri : făcînd ca gonadele să devină inapte a reacţiona, faţă de hormonul gonadotrop ; inactivînd pe acesta din urmă ; sau, inhibînd secreţia hipofizei.

Am avut în clinica noastră, un copil prezentînd semne de tumoare endocriniană şi un sindrom Marburg-Pellizzi, din cele mai caracteristice. El a murit, cîteva ore, după o insuflaţie ventriculară, care trebuia să preceadă operaţia. S-a găsit, la necropsie, o tumoare în regiunea epifizară ; unul din noi a publicat acest caz cu Şt.-M. Milcu. Acest caz ne-a sugerat ideea de a relua cercetările asupra hiperepifizei experimentale, pentru a vedea, în ce măsură, ele pot confirma ideea unei legături între epifiză şi dezvoltarea organelor sexuale. Ni s-a părut că răţoiul este foarte indicat pentru experimentarea din acest punct de vedere. In adevăr, la acest animal, cu funcţie sexuală periodică, testiculul, foarte mic la sfîrşitul toamnei şi începutul iernii, creşte progresiv la sfîrşitul iernii, pentru a atinge un volum ce poate fi calificat de considerabil, la începutul primăverii. Ne-am gîndit că, dacă epifiza exercită o acţiune inhibitoare asupra glandelor genitale şi dacă fenomenele caracteristice sindromului macrogenitosomiei sînt datorite realmente insuficienţei glandei pineale, atunci injecţiile cu un extract activ, spre sfîrşitul iernii, ar trebui să oprească dezvoltarea testiculelor. Se va vedea, în cele ce urmează, că experienţele au confirmat, din plin, aşteptările noastre. Am studiat, la animalele noastre, şi acţiunea extractului asupra creşterii greutăţii celorlalte organe, mai ales a glandelor endocrine şi am făcut cîteva cercetări biochimice mai ales asupra serului sanguin. Iată rezumatul cercetărilor noastre :

Ne-am folosit în experienţele noastre de 4 răţoi, de aceeaşi vîrstă (7 luni) şi aceeaşi rasă (White-Champbell) a căror greutate înainte de începerea cercetărilor a fost :

Nr. 1	1595 g
Nr. 2	1795 g
Nr. 3	1258 g
Nr. 4	1354 g

La data de 26/I, două din aceste păsări (nr. 1 şi 4) au fost supuse unui tratament cu epifizan Richter (extract de glandă pineală, 0,10 g glandă proaspătă pe ml de soluţie), fiecare răţoi primind zilnic, timp de 16 zile, $^1/_2$ ml de extract. Răţoiul nr. 1 a primit apoi 1 ml, timp de 4 zile iar nr. 4, aceeaşi doză timp de 6 zile. Ultima injecţie a fost făcută cu $^1/_2$ oră înainte de prelevarea de sînge şi de sacrificarea răţoilor. Celelalte două animale (nr. 2 şi 3), păstrate în aceleaşi condiţii, au servit drept martori.

Greutatea testiculelor

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	0,700 g	Nr. 2	6,700 g
Nr. 4	0,7727 g	Nr. 3	10,700 g

sau raportat la 100 grame greutate corporală:

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	0,0041	Nr. 2	0,0038
Nr. 4	0,00049	Nr. 3	0,008

Prin urmare, la rățoii *injectați am găsit o considerabilă oprire în evoluția gonadelor.* La injectați, greutatea acestora a fost: la nr. 1 de 9,26 ori mai mică decît la martorul respectiv, la nr. 4 de 16,34 ori mai mică decît la martor.

Efectul inhibitor al extractului epifizar asupra dezvoltării gonadelor, destul de evident la prima pereche (nr. 1 și nr. 2), devine și mai izbitor la a doua pereche (injectat nr. 4 și martor nr. 3), unde greutatea totală a corpului rățoiului injectat — precum și greutatea inițială ca și cea de la sfîrșitul experiențelor, așa cum se va vedea mai departe, a fost mai mare decît cea a martorului. Acest fapt confirmă opinia majorității autorilor, care atribuie epifizei, un rol inhibitor asupra gonadelor, cel puțin la mascul.

Greutatea celorlalte glande endocrine

Tiroidă	— *injectat* nr. 1 — 0,2132 g	*Martori* nr. 2 — 0,091 g
	injectat nr. 4 — 0,240 g	„ nr. 3 — 0,1904 g
Suprarenale	— *injectat* nr. 1 — 0,2002 g	„ nr. 2 — 0,1308 g
	injectat nr. 4 — 0,3492 g	„ nr. 3 — 0,1242 g
Pancreas	— *injectat* nr. 1 — 5,00	„ nr. 2 — 3,100 g
	injectat nr. 4 — 5,00	„ nr. 3 — 4,500 g
Hipofiză	— *injectat* nr. 1 — 0,0054 (cîntărită după fixare) nr. 4 mai mică de cît la martorul respectiv (n-a fost cîntărită)	„ nr. 2 — 0,0068 g (cîntărită după fixare) nr. 3 mai mare de cît la rățoiului injectat.

Timusul n-a fost cîntărit, martorii neavînd decît urme.

La rățoii tratați, timusul a fost găsit net hipertrofic.

La animalul nr. 4, din lanțul de 3—4 noduli timici, 2 sau 3 erau de volumul unor boabe de fasole mici.

Din aceste date rezultă că, pe cînd toate celelalte glande endocrine (afară de testicule) au fost mai bine dezvoltate la rățoii tratați decît la martori, hipofiza a suferit o oprire în dezvoltare, sub influența tratamentului. Acest fapt pledează în favoarea existenței antagonismului epifizo-hipofizar, susținut de Engel, Fleischmann și Goldhammer și poate fi considerat complimentar constatării făcute de Urechia și Grigoriu, la animalele epifizectomizate.

Trebuie insistat asupra hipertrofiei suprarenalelor și a timusului, notată la rățoii injectați. Suprarenale: pe cînd greutatea acestora, raportată la 100 g de greutate totală, a fost la rățoii injectați 0,00011 g la nr. 1 și 0,0002 g la nr. 4, am găsit la martori 0,000075 g la nr. 2 și 0,000093 g la nr. 3.

Este locul oare să vorbim, în acest caz, de o hipertrofie compensatoare a glandelor suprarenale? Lehman, Demel, Andersen și Wolf, studiind suprarenalele experimentale, n-au găsit nici o modificare notabilă, după epifizectomie, iar Urechia relatează un caz de boala Addison ame-

liorată cu epiglandol. De aceea, hipertrofia suprarenalelor, la rățoii injectați, amintește pe cea descrisă după castrare.

Nu mai puțin importantă ne apare hipertrofia timusului, notată la rățoii supuși tratamentului. Modificări ale timusului în hiper- sau hipoepifizie, au fost găsite și de alți experimentatori. Lindenbergh a observat atrofia epifizei după extirparea glandei timice. Pe cînd Andersen și Wolf nu găsesc nici o modificare a timusului după epifizectomie. Yakob, dimpotrivă notează o persistență neobișnuită a acestuia. Engel a observat, în mai multe cazuri de epifizectomie, glande timice, reduse ca dimensiune, dar fără leziuni histologice. Putem reaminti aici existența antagonismului timo-testicular, care ar putea explica, în cazul nostru, hipertrofia timusului la rățoii injectați cu extract epifizar.

Greutatea celorlalte organe:

Splină	— *injectat*	nr. 1 : 0,700 g	*Martori*	nr. 2 : 0,700 g
	,,	nr. 4 : 0,800 g	,,	nr. 3 : 0,800
Ficat	— ,,	nr. 1 : 32,2433 g	,,	nr. 2 : 23,8624 g
	,,	nr. 4 : 39,4482 g	,,	nr. 3 : 24,977 g
Stomac	— ,,	nr. 1 : 60,00 g	,,	nr. 2 : 52,200 g
	,,	nr. 4 : 81,300 g	,,	nr. 3 : 53,600 g
Inimă	— ,,	nr. 1 : 12,300 g	,,	nr. 2 : 12,800 g
	,,	nr. 4 : 11,500 g	,,	nr. 3 : 11 g
Rinichi	— ,,	nr. 1 : 8,600 g	,,	nr. 2 : 7,800 g
	,,	nr. 4 : 11 g	,,	nr. 3 : 8 g

În rezumat, se poate spune, în general, că toate organele interne au fost mai mari la rățoii injectați, comparativ cu martorii, aceasta chiar la rățoiul nr. 1, a cărui greutate totală era mai redusă decît a martorului respectiv. Să reținem, de asemenea, dezvoltarea mai importantă a ficatului și a stomacului, pe cînd inima și splina au apărut mai puțin influențate de tratament.

Modificări în greutatea rățoilor după 3 săptămîni

Injectatul nr. 1, greutate inițială 1595 g, greutate finală 1680 g, deci, după 20 de zile de tratament, un spor în greutate de 53,20 g‰.

Injectatul nr. 4, greutate inițială 1354 g, greutate finală 1582 g, deci după 22 de zile de tratament, un spor în greutate de 167 g‰.

Martorul nr. 2, greutate inițială 1792 g, greutate finală 1732 g, deci după 22 de zile, un spor în greutate de 32,33‰.

Martorul nr. 3, greutate inițială 1258 g, greutate finală 1325 g, deci după 22 de zile, un spor în greutate de 32,33‰.

Rezultă din aceste fapte, că sporul în greutate a rățoilor injectați a fost mult mai însemnat decît la martori (+53.20‰ și + 168 g‰ la cei injectați, față — 35‰ și + 32,33‰ la martori). Această constatare este în discordanță cu cea notată de majoritatea autorilor, care atribuie epifizei un rol inhibitor asupra creșterii.

De mult, Cyon a arătat importanţa secreţiei epifizare în creşterea individului. Cercetările experimentale ulterioare n-au dat aceleaşi rezultate. Sînt autori, care au găsit, la animale, o dezvoltare corporală accelerată după extirparea epifizei (Harrax, la cobai ; Sarteschi, la cîine, pisică, iepure de casă ; Urechia şi Grigoriu, la şobolani). La aceleaşi concluzii ajung Zopa, Clemente şi Izawa Yokah (acesta făcînd experienţa asupra cocoşului).

Dimpotrivă, Demel a găsit, la berbec, o oprire în dezvoltare după epifizectomie ; creşterea a reînceput după tratamentul animalelor cu Epiglandol.

Engel n-a observat modificări în creşterea şobolanilor epifizectomizaţi, dimpotrivă a obţinut o oprire importantă în dezvoltarea şoarecilor, după un tratament cu extract epifizar. Del Priore, Calvet, prin grefa de epifiză, notează de asemenea o oprire în creştere ; ultimul autor, cu injecţii de epiglandol, găseşte o accelerare în creştere la animalele supuse experienţelor.

Aceste experienţe concordă cu faptul notat de Marburg, în clinica umană, că injecţiile cu epiglandol produc o creştere a greutăţii.

După administrarea per os de pulbere de glandă pineală, numeroşi autori au obţinut o creştere în greutatea animalelor : (Mc. Cord, Berkeley, Sisson şi Tiney, Harrax).

Engel caută să explice discordanţa între rezultatele obţinute prin injecţii, de cele apărute în urma tratamentului per os (oprirea dezvoltării după injecţii, sporirea greutăţii prin administrarea produsului opoterapic per os). Această discordanţă el o atribuie existenţei în epifiză a doi hormoni, unul care frînează, altul care excită creşterea. Primul, fiind distrus în tubul digestiv, nu mai rămîne decît efectul celui de al doilea, cînd extractul epifizar este administrat pe cale bucală.

Rezultatele experienţelor noastre ar pleda contra acestor explicaţii. La răţoii noştri, extractul epifizar, care a produs o creştere a greutăţii, era administrat prin injecţii.

Discordanţa între rezultatele obţinute de diverşi experimentatori, ar fi poate explicată fie prin deosebirea de specie, asupra cărora experienţele au fost făcute, fie prin dozele variate administrate, sau prin metoda deosebită de preparare a extractului utilizat.

Printre alte fenomene, diferiţi autori au notat, la animalele de experienţă, simptome de intoleranţă ca pareze, paralizii sau chiar moartea animalului ; însă la răţoii noştri, cu tot tratamentul destul de prelungit, n-am observat asemenea accidente.

Examenul sîngelui

Modificările metabolismului sub influenţa secreţiei endocrine a epifizei au fost puţin studiate.

De Candia găseşte, la om, după injecţii intravenoase cu extract epifizar, o notabilă sporire a calcemiei. Engel obţine acelaşi rezultat la

iepurele de casă după injecţia unui extract corespunzînd cu 0,6 g de epifiză umană.

Unul din noi, cu Dragomireanu şi Mărculescu a observat micşorarea potasemiei, la cîinii supuşi unui tratament cu injecţii de epifizan.

Fiandaca a studiat efectele extractului epifizar, asupra hormonului acetonemiant al hipofizei şi a găsit că injecţia simultană a celor doi hormoni inhibă efectele cetogene ale acestuia din urmă ; injecţia simplă cu extract epifizar n-are nici o influenţă asupra corpilor cetonici din sînge.

La examenul cîtorva elemente ale serului sanguin, am găsit :

Calcemie : în medie, la injectaţi, 0,124 g‰, iar la martori, 0,112 g‰.

Injectaţi în g ‰		*Martori* în g ‰	
Nr. 1	0,114	Nr. 2	0,108
Nr. 4	0,133	Nr. 3	0,116

Kaliemie : în medie, la injectaţi 0,081 g‰, la martori, 0,092 g‰.

Injectaţi în g ‰		*Martori* în g ‰	
Nr. 1	0,062	Nr. 2	0,72
Nr. 4	0,100	Nr. 3	0,107

Raportul kaliemie/calcemie : în medie, la injectaţi 0,65, la martori 0,82.

Nr. 1	0,54	Nr. 2	0,72
Nr. 4	0,75	Nr. 3	0,92

Colesterolemie : în medie, la injectaţi 2,14 g‰, la martori 2,36.

Injectaţi în g ‰		*Martori* în g ‰	
Nr. 1	2,14	Nr. 2	3,21
Nr. 4	2,14	Nr. 3	1,50

Lipidemie în grame ‰

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	12	Nr. 2	12,24
Nr. 4	12,64	Nr. 3	10,48

Protidemie în g ‰

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	47,88	Nr. 2	47,12
Nr. 4	46,40	Nr. 3	32

Raportul protidemie/lipidemie

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	3,99	Nr. 2	3,85
Nr. 4	3.67	Nr. 3	3,05

Concluzii : În raport cu martorii respectivi, răţoii injectaţi prezintă o creştere netă a calcemiei ; o micşorare evidentă a kaliemiei (drept consecinţă a acestor două modificări, micşorarea raportului K : Ca) ; micşorarea minimă a protidemiei. Colesterolemia şi lipidemia n-au suferit o modificare aparentă.

Ca document, dăm aici valoarea lipoizilor hepatici, găsită la analiza ficatului de răţoi.

Injectaţi		*Martori*	
Nr. 1	57,76‰	Nr. 2	69,57‰
Nr. 4	49,45‰	Nr. 3	40‰

Înaite de a termina, ţinem să observăm opoziţia ce există între sindromul macrogenitosomiei şi sindromul adipozo-genital. Acesta din urmă a fost observat, coexistînd cu adenomul epifizar (cazul lui Marburg). Pe de altă parte, Pende spune că sindromul hipertimic se apropie de sindromul adipozo-genital. Or, noi am văzut, în experienţa noastră, că timusul a fost găsit hipertrofiat. Ne propunem să continuăm aceste cercetări.

Într-o notă, ne propunem să relatăm constatările histologice ce vom face asupra organelor animalelor noastre.

NOI CERCETĂRI ASUPRA SINDROAMELOR HIPEREPIFIZARE EXPERIMENTALE *

Într-o serie de experienţe anterioare realizînd un sindrom hiperepifizar la răţoi, în perioada de regresiune a testiculelor (iarna), am studiat efectele tratamentului cu extract epifizar asupra evoluţiei testiculelor şi asupra comportamentului animalelor, din punct de vedere al creşterii, al greutăţii organelor şi mai ales al glandelor endocrine, al modificărilor anumitor elemente sanguine, ajungînd la concluziile următoare : tratamentul răţoilor cu extract epfizar (epifizan Richter) a avut drept consecinţe o oprire în dezvoltarea gonadelor pe cale de evoluţie : un efect excitator asupra creşterii glandelor suprarenale, a timusului, a tiroidei şi greutăţii în genere.

Continuînd cercetările noastre în experienţele prezente, am studiat modificările apărute sub influenţa aceluiaşi tratament la răţoiul care a atins o dezvoltare sexuală mai înaintată, adică primăvara. Experienţele noastre au avut loc în două serii, între 2 şi 21 martie pentru primul lot, compus din 2 perechi de răţoi, şi între 28 martie şi 14 aprilie pentru al doilea lot, alcătuit din doi răţoi (1 injectat şi 1 martor). Am căutat să reproducem la galinacee (2 cocoşi şi o găină) acelaşi sindrom hiperepifizar, pentru a studia efectele asupra dezvoltării somatice. Redăm rezultatele experienţelor noastre.

* În colaborare cu G. Werner. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., Bucureşti, 1937, nr. 6, p. 165.

La începutul primei serii de tratament, un rățoi adult (greutate 1246 g) a fost sacrificat pentru a verifica dacă presupunerea noastră, asupra stării de evoluție, înaintată a gonadelor, era justă ; ceea ce a fost confirmat la autopsia rățoiului (greutatea testiculelor : 11 g).

Cercetările noastre au fost îndreptate asupra a 2 perechi de rățoi (nr. 1, greutate : 1860 g, iar nr. 2, greutate : 1355 g), care au fost supuși unui tratament cu aceeași doză zilnică de extract epifizar, ca și rățoii primelor noastre experiențe, adică o injecție subcutanată zilnică cu extract de 0,05 g glandă proaspătă (epifizan Richter) ; alți doi rățoi (nr. 3, greutate 1590 g și nr. 4, greutate 1477 g), păstrați în aceleași condiții au servit drept martori. După 19 zile de tratament, rățoii, injectați și martori, au fost sacrificați. La autopsie, s-a găsit :

Greutatea testiculelor

Rățoi injectat nr. 1 = 57 g	R. martor nr. 3 = 7,8 g
„ „ „ 2 = 28,6 g	„ „ nr. 4 = 32,5 g

Comparînd aceste cifre, nu putem vorbi de o acțiune involutivă exercitată de tratament, asupra volumului gonadelor, ajunse la o dezvoltare destul de înaintată. Dar cum în acest caz, era vorba de a influența un organ, ajuns la o anumită stare de maturitate, ne putem explica eșecul tratamentului prin insuficiența dozelor administrate. Pentru a verifica ipoteza noastră, am reluat experiențele întrebuințînd doze mult mai importante. Un rățoi (de un an, rasă White Champbell, greutate 1622 g) a primit zilnic timp de 18 zile 2 injecții subcutanate, la interval de 8 ore, de extract, corespunzînd la 0,35 g glandă pineală proaspătă (epifizan Richter) ; un alt rățoi, de aceeași rasă, de la aceeași cloșcă, cu o greutate de 1785 g, a servit drept martor. După 18 zile, păsările au fost sacrificate.

Greutatea testiculelor

Rățoi injectat ...... 51,600 g Rățoi martor.... 85 g ;

sau raportînd greutatea testiculelor la 100 g din greutatea totală a corpului.

Rățoi injectat ...... 31,81% g Rățoi martor.... 47,61% g

În acest caz, doza fiind destul de importantă extractul epifizar a putut inhiba evoluția gonadelor.

Am studiat de asemenea efectele extractului pineal asupra gonadelor la cocoși și găini pe cale de evoluție. În acest caz, extractul utilizat a fost pentru 1 cocoș și 1 găină, extractul Byla ; pentru un alt cocoș și altă găină, tot epifizan Richter.

Cocoș injectat cu extractul Byla (4/V — 22/V)

Un cocoş de patru săptămîni (greutate 180 g) a primit timp de 18 zile, în injecţii subcutanate, cîte 1/2 ml de extract pe zi, (0,25 g glandă proaspătă pe ml) : alţi 2 cocoşi de aceeaşi vîrstă (greutate 214 g şi 117 g) au servit drept martori. După sacrificarea păsărilor s-a constatat :

Greutatea testiculelor

Cocoş injectat	0,12 g	Cocoş martor 1)	0,23 g
		2)	0,205 g

sau pentru 100 g de greutate totală :

Cocoş injectat	0,03	Cocoş martor 1)	0,05
		2)	0,05

Şi în acest caz, se poate conchide că extractul epifizar a avut un efect inhibitor asupra dezvoltării testiculelor care sînt pe cale de evoluţie; cei doi martori, atît cel mai mare, cît şi cel cu greutatea mai mică decît cocoşul injectat, au avut testiculele mult mai mari, aproape dublu ca valoare absolută şi în raport cu greutatea totală.

EFECTELE EXTRACTULUI EPIFIZAR RICHTER

Un cocoş (greutate 170 g) şi o găină (165 g) de la aceeaşi cloşcă cu precedenţii, au fost supuşi unui tratament cu epifizan Richter, primind timp de 19 zile o injecţie zilnică de 0,05 g de glandă proaspătă, apoi, timp de 24 de zile, 0,1 g de glandă proaspătă ; alţi doi cocoşi şi o găină (greutate respectivă 218, 347 şi 147 g) de aceiaşi vîrstă, au servit de martori.

Cocoşul injectat, cu penele în întregime negre, la 12—14 zile de la începutul tratamentului mai intensiv, a pierdut aproape complet penele din spate şi de la extremitatea anterioară a aripilor ; mai multe pene care începeau să crească din nou erau de culoarea cenuşie, iar 2—3 pene de culoare roşiatică apărură pe aripi. Vom reveni mai departe asupra interpretării acestui fenomen.

Greutatea gonadelor sacrificate după 43 de zile de tratament

Cocoş injectat testic.	0,1572 g	Cocoş martor ..	0,1826 g
Găină injectată ovare	0,1066 g	Găină martor ..	0,1390 g
sau pentru 100 g din greutatea totală			
Cocoş injectat	0,0307 %	Cocoş martor....	0,0296% şi 0,0366%
Găină injectată	0,024%	Găină martor....	0,0376%

Din examinarea acestor date, se vede că la găina injectată, ca şi la păsările mascule, studiate pînă acum, tratamentul cu extract epifizar s-a arătat a fi inhibitor asupra evoluţiei gonadelor. În ceea ce priveşte

influenţa injecţiilor asupra evoluţiei testiculelor la ultimul cocoş, găsim că acesta s-a comportat în mod cu totul deosebit de celelalte păsări de curte. În acest caz nu se poate conchide, după tratament, la o inhibiţie de creştere a gonadelor ; ele fiind la cocoşul injectat mai mari decît la unul din martori şi mai mici decît la celălalt. Vom vedea mai departe că acest animal s-a comportat deosebit de celelalte animale, şi din punct de vedere al creşterii, dar numai după intensificarea tratamentului.

MODIFICĂRI ÎN GREUTATE SUB INFLUENŢA TRATAMENTULUI

Seria I

Inj. greut. iniţ.	*După 18 zile de trat.*	*Mart. greut. iniţ.*	*După 18 zile*
Răţoi 1) 1769 g	1860 g	3) 1590 g	1593 g
,, 2) 1350 g	1340 g	4) 1486 g	1477 g

deci la răţoii injectaţi nr. 1 cîştigă în greutate 51,4 g ‰
nr. 2 pierde în greutate 11,07 g ‰
la martori ....nr. 3 cîştigă în greutate 1,88 g ‰
nr. 4 pierde în greutate 6,05 g ‰

Seria a II-a

Rătoi înj. greut. iniţ. 1622 g, după 18 zile, 1510 g, deci pierde 69,81‰
Răţoi mart. greut. iniţ. 1785 g, după 18 zile, 1638 g deci pierde 82,36‰

Seria a III-a (extract Byla)

Cocoş inj. greut. iniţ.	201 g, după 18 zile,	413 g deci cîşt. în greut.	105‰
Găină greut. iniţ.	180 g, după 18 zile,	375 g deci cîşt. în greut.	118‰
Cocoş mart. greut. iniţ.	214 g, după 18 zile,	462 g deci cîşt. în greut.	115‰
Cocoş mart. greut. iniţ.	181 g, după 18 zile,	394 g deci cîşt. în greut.	117‰
Găină mart. greut. iniţ.	147 g, după 18 zile,	298 g deci cîşt. în greut.	108‰

Seria a IV-a (extract Richter)

Cocoş inj. greut. iniţ. 170 g, după 18 zile de trat. cu 0,5 ml epifizan greut. 420 g; creşte 147‰
Găină înj. greut. iniţ. 165 g, după 18 zile de trat. cu 0,5 ml epifizan greut. 364 g; creşte 120 ‰
Cocoş mart. greut iniţ. 218 g, după 18 zile greut. 478 g; creşte 122‰
Găină mart. greut. iniţ. 147 g, după 18 zile greut. 298 g; creşte 102‰

24 de zile după administrare de 0,1 g glandă pe zi :

Greutate de plecare			
Cocoş injectat	420 g. după 24 zile	495 g, deci o creşt. de greut.	17,85‰
Găină injectată	364 g, după 24 zile	440 g, deci o creşt. de greut.	28,8 ‰
Cocoş martor	487 g, după 24 zile	621 g, deci o creşt. de greut.	24,0 ‰
Cocoş martor	347 g, după 24 zile	415 g, deci o creşt. de greut.	19,65‰
Găină martor	298 g, după 24 zile	370 g, deci o creşt. de greut.	24,0 ‰

Studiind aceste cifre, nu găsim o influență destul de netă a tratamentului asupra creșterii generale a păsărilor de curte în contrast cu cele observate la rățoii din primele noastre experiențe, unde tratamentul a avut drept consecință o accelerare în creștere. Dar trebuie insistat asupra faptului că, în aceste cercetări, experiențele au fost făcute pe niște rățoi mai tineri, probabil pe cale de dezvoltare, deci unde extractul glandei administrate putea exercita acțiunea sa. Totuși chiar la ultimii noștri rățoi adulți, se pare că tratamentul a avut o oarecare acțiune de menținere a greutății corpului, cel puțin la primul din cei doi rățoi injectați, unde după 18 zile de tratament am găsit un spor de greutate de 40,33‰ mai mult decît la martorul respectiv.

La cocoșul și găina injectată cu extract Byla, modificările în greutate după tratament nu au fost destul de nete ; scădere în greutate la cocoș, dimpotrivă creștere la găina injectată, în comparație cu martorii lor.

Să ajungem la cocoșii injectați cu extractul Richter, întrebuințat și în experiențele noastre asupra rățoilor. La găină, atît cu doza inițială cît și cu cea sporită, se pare că creșterea a fost favorabil influențată de extractul de glandă pineală. La cocoșul supus aceluiași tratament s-a găsit un spor de greutate (ca și la celelalte păsări) după doze moderate și dimpotrivă, o micșorare de creștere, după intensificarea tratamentului.

Să adăugăm aici, că în nici un caz tratamentul nu pare să modifice dezvoltarea crestei la cocoși injectați.

Greutatea organelor

Rățoi injectat (seria a II-a):		*Rățoi martor:*
Pancreas	3,100 g	4,100 g
Splina	0,700 g	0,800 g
Inima	10,600 g	12,800 g
Rinichi	9,00 g	12,000 g

Cocoși și găini

1) *Cocoș injectat extr. Byla*

Valoarea absolută		Valoarea raport. la 100 g greut. totală	Cocoși martori	
Ficat	10,46 g	2,53	1) 11—12 g	2) 11,93 g
Splina	0,97 g	0,22	1) 1,3 g	2) 1,7 g
Inima	2,22 g	0,53	1) 3,45 g	2) 22,85 g

2) *Cocoș injectat extr. epifizan*

Ficat	11,73 g	1) 12 g cel mai mare martor
		2) 10,81 g
Splina	1,100 g	1) 0,900 g
		2) 0,700 g
Pancreas	1,800 g	1) 2,150 g
		2) 1,300 g
Rinichi	6,00 g	1) 3,200 g
		2) 3,400 g
Inima	3,800 g	1) 3,200 g

3) *Găină injectată*

Pancreas	12,50 g	15,00 g
Ficat	12,400 g	12 fg.
Inima	24,00 g	12,00 g
Rinichi	44,00 g	43,00 g

Glande cu secreție internă

Rățoi inj. val. absol.		Val. rap. la 100 g din greut. totală	Rățoi martor val. absol.	Val. rap. la 100 g greut. totală
Hipofiza	0,0058 g	0,00384	0,0032	0,000195
Timus	0,02536 g	0,0167	0,1434	0,009
Supraren.	0,1944 g	0,0128	0,117	0,00071

Cocoş injectat epifizan	valoare absolută	Raport la 100 g greut. totală	Cocoş martor val. absolută	Raport la 100 g
Timus	0,9712	0,193	2,096 / 1,0976	0,3304 / 0,264
Supraren.	0,1578	0,039	0,0996 / 0,0998	0,162 / 0,024
Tiroida	0,060	0,61212	0,03662/0,0324	0,059 / 0,078

Găină injectată epifizan	valoare absol.	Rap. la 100 g	Găină martor val. abs.	Rap. la 100 g
Timus	1,615	0,357	1,3324	0,360
Supraren.	0,0294	0,00606	0.0318	0,0094
Tiroida	0,027	0,0054	0,019	0,0051

La cocoşul injectat cu extract Byla, greutatea timusului a fost de 3 g sau 0,723% din greutatea totală ; la cei doi martori :

1) 3 g sau 0,605%
2) 2,5 g sau 0,65%

deci, o sporire a greutății timusului la cocoşul injectat.

Rezumînd aceste tabele găsim că : faptul cel mai important la examenul valorilor greutății glandelor endocrine, în afară de testicule, este hipertrofia tiroidei la păsările de curte supuse tratamentului, în cazurile cînd ea a fost cîntărită ; sporul remarcabil în greutatea suprarenalelor, atît la rățoiul, la care au fost cîntărite, cît şi la cocoşul injectat. Acest fenomen nu a fost observat la găina injectată. Timusul prezintă o greutate mai mare la toate animalele supuse tratamentului (atît la rățoi şi cocoşi cît şi la găini) afară de cocoşul injectat, cu extract epifizar Byla. La acesta, la care suprarenalele sau tiroida erau cele mai voluminoase, din toate animalele, în raport cu martorii, timusul nu pare să fi fost influențat de injecții. Reamintim aici, că această pasăre injectată cu doze mai puțin importante a întrecut pe toate celelalte, de la aceeaşi cloşcă, prin ritmul creşterii sale. După intensificarea tratamentului ritmul creşterii s-a încetinit, pasărea rămînînd, din acest punct de vedere, ultima din lot. Decolorarea penelor sale ar putea fi explicată prin hipertrofia importantă a tiroidei, ce s-a constatat la această pasăre.

EXAMENUL BIOCHIMIC AL SINGELUI ŞI AL CITORVA ORGANE

Calcemie

1) Răţoi inj.	0,114 g ‰	Răţoi martor	0,114 g ‰	(Răţ. din seria I)
2) Răţoi injectat	0,128 g ‰	Răţoi martor	0,100 g ‰	(Răţ. din seria a II-a)
Găină inject. epifizan	0,096 g ‰	Găină martor	0,116	
Cocoş inject. epifizan	0,107 g ‰	Cocoş martor	0,110/0,120	

Hipocalcemia o remarcasem cu ocazia primelor cercetări ; nu a mai fost găsită decît la unul din ultimii răţoi supuşi aceluiaşi tratament. La cocoş şi la găină, se poate mai curînd vorbi, după administrarea extractului epifizar, de o tendinţă spre micşorarea calcemiei. Dar aici, tratamentul a fost altfel condus decît la răţoi (doze mai mari, tratament prelungit, 6 săptămîni).

Protidemie şi *lipidemie* (determinată în serul unei perechi de răţoi)

	Răţoi injectat	*Răţoi martor*
Protidemie	62 g	50,24 g
Lipidemie	10,80 g	10,52 g
Prot. / Lip.	5,74	4,77

Din creşterea protidemiei, mai importantă decît cea destul de slabă a lipidemiei, rezultă un coeficient protido-lipidic mai mare la răţoiul injectat decît la martor. La acesta din urmă şi la găina injectată s-a făcut un dozaj al colesterolemiei cu următoarele rezultate :

Găină injectată	1,50 g ‰	Găină martor....	1,50 g ‰
Cocoş injectat	1,05 g ‰	Cocoş martor....	1,20 şi 1,82 g ‰

Să insistăm asupra micşorării colesterolului sanguin la acest cocoş injectat, fapt ce merge paralel cu creşterea volumului tiroidei, găsită la autopsie.

Vom da încă aici valorile lipoizilor hepatici, găsiţi la analiza ficatului ultimilor răţoi, cocoş şi găină injectaţi, în raport cu martorii.

Răţoi injectat	63%	Răţoi martor	61%
Găină injectată	43,65%	Găină martor	73,41%
Cocoş injectat	57,22%	Cocoş martor	50,89 şi 53,89%

Din aceste date rezultă o anumită tendinţă în creşterea lipidelor hepatice la păsările (masculi) supuse tratamentului cu extract de glandă pineală.

Examenul conţinutului hidric şi al lipizilor gonadelor ultimei perechi de răţoi ne dă :

	Răţoi injectat	*Răţoi martor*
Apă	86,04 g %	83,51 g %
Lipide	17,40 g %	15,24 g %

Concluzii: extractul epifizar s-a dovedit că exercită o acţiune inhibitorie asupra gonadelor răţoiului ajunse la o stare înaintată de evoluţie, cînd dozele întrebuinţate au fost destul de importante. Şi la doze moderate, aceeaşi acţiune se regăseşte faţă de gonadele cocoşilor şi găinilor, pe cale de evoluţie, supuşi tratamentului. Din punct de vedere al creşterii, la animalul adult, tratat cu doze moderate sau masive, influenţa a fost mai puţin netă; la cocoşi şi găini, cu creşterea neterminată şi trataţi cu doze moderate, tratamentul a apărut ca excitator, pe cînd la cei trataţi cu doze masive, tratamentul a apărut mai degrabă ca inhibitor al creşterii.

Hipertrofia timusului a fost un fapt constant la păsările de curte tratate cu doze mai puţin mari; creşterea volumului suprarenalelor şi a tiroidei a fost constantă la animalele supuse tratamentului epifizar indiferent de doză.

К ИЗУЧЕНИЮ ГИПЕРЭПИФИЗАРНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали повышение функциональной активности шишковидной железы в экспериментальных условиях, с целью подтвердить вышеуказанным путем взаимоотношение между шишковидной железой и развитием половых органов.

Исследования производились на селезне поскольку это животное весьма показано в данном отношении, так как у него отмечается периодическая сексуальная активность (семенники весьма малых размеров к концу осени и началу зимы начинают постепенно расти в указанное время года, достигая довольно значительного объема к началу весны).

Авторы исходили из гипотезы, что, если синдром макрогенитосомии обусловливается эпифизарной недостаточностью, тогда инъекции эпифизарного экстракта должны оказать тормозящее влияние на развитие семенников, отмечающееся у селезней в течение зимы.

Опыты подтвердили эту гипотезу. Под влиянием лечения эпифизаном отмечалась значительная задержка в развитии половых желез. Вес последних был в 9,26, и, соответственно, в 16,34 раза меньше у двух инъецированных селезней по сравнению с контрольной группой. Кроме того исследование других эндокринных желез показало задержку в развитии мозгового придатка и гипертрофию надпочечников и зобной железы.

Внутренние органы были больших размеров у инъецированных птиц, в особенности — желудок и селезенка.

У подвергнутых лечению селезней отмечалось увеличение веса тела.
С гуморальной точки зрения наблюдалось, что лечение эпифизарным гормоном вызвало в крови повышение содержания кальция, снижение калия и незначительное уменьшение протеинемии.

RECHERCHES SUR LES SYNDROMES HYPERÉPIPHYSAIRES EXPÉRIMENTAUX

RÉSUMÉ

Les auteurs ont relevé les recherches portant sur l'hyperépiphysie expérimentale, afin de montrer en quelle mesure les rapports qui existent entre l'épiphyse et le développement des organes sexuels sont confirmés par cette voie aussi.

Les auteurs se sont servis du canard, qu'ils ont considéré le plus indiqué, étant donné qu'il possède une fonction sexuelle périodique (le testicule, très petit à la fin de l'automne et au début de l'hiver, commence à se développer progressivement pendant cette dernière saison, pour atteindre un volume considérable au début du printemps).

Les auteurs sont partis de l'hypothèse que, si le syndrome de macrogénitosomie est dû à l'insuffisance épiphysaire, les injections d'extrait d'épiphyse devraient exercer une action inhibitrice sur le développement du testicule, qui se manifeste chez le canard au cours de l'hiver.

Les expériences ont confirmé cette hypothèse. Sous l'influence d'un traitement à l'Epifizan, on a constaté un arrêt manifeste de l'évolution des gonades. Le poids de ces dernières a été de 9,26 et, respectivement, de 16,34 fois plus réduit chez 2 canards traités, que chez les témoins. L'examen des autres glandes endocrines a également mis en évidence un arrêt du développement de l'hypophyse et une hypertrophie des surrénales et du thymus.

Les viscères ont été plus grands chez les oiseaux traités, tout particulièrement l'estomac et la rate.

Les canards traités ont pris du poids.

Au point de vue humoral, il appert que le traitement épiphysaire a provoqué une hausse de la calcémie, une baisse de la kaliémie et une baisse modérée de la protidémie.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA ACȚIUNII UNUI EXTRACT EPIFIZAR (EPIFIZHORMON) LA ȘOBOLANII BĂTRÎNI. RELAȚIILE EPIFIZEI CU DURATA VIEȚII *

Intr-o comunicare anterioară unul din noi, reamintind, între alte fapte, observația lui Kup, referitoare la senescența precoce a unui bolnav, care prezenta un chist ce distrugea epifiza, a ridicat problema dacă glanda pineală, din punct de vedere al acțiunii sale asupra evoluției organismului, reprezintă numai o frînă care întîrzie pubertatea, sau dacă ea nu are un rol mai general, acela de a încetini desfășurarea ciclului vital, astfel ca durata copilăriei, a tinereții și a maturității să fie prelungită sub acțiunea epifizei, bătrînețea venind mai tîrziu, iar durata vieții fiind prelungită.

Din acest punct de vedere, se impun cercetări experimentale, de o parte, la animale în perioada infantilă, de altă parte, la animale bătrîne.

In lucrarea prezentă ne vom ocupa, din acest ultim punct de vedere, de studiul experimental.

Acțiunea extractelor epifizare de combatere a fenomenelor de îmbătrînire este verosimilă, deoarece acestea din urmă sînt caracterizate între altele prin predominanța fenomenelor de dezasimilare.

Or, numeroase cercetări, în literatura medicală (Marburg, Parhon, Milcu și Tomorug, Milcu și Pitiș etc.) duc la concluzia că epifiza face parte din grupa glandelor anabolice.

Constatarea hiperplaziei timusului — glanda de copilărie — sub influența tratamentului epifizar (Parhon și Werner, Milcu și Pitiș) precum și limfocitoza observată de Urechia, prin aceeași terapie, fac verosimilă o asemenea acțiune.

Cercetările noastre actuale au fost făcute pe 16 șobolani bătrîni: 8 femele castrate și 8 masculi intacți.

---

* In colaborare cu Șt.-M. Milcu și M. Pitiș. Publicat în Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1944, t. XXVI, nr. 10.

Patru femele castrate au primit, la fiecare două zile, o injecţie de 1 ml epifizhormon, timp de o lună. Celelalte patru au servit drept martori.

În prima săptămînă, una din martore a murit. Celelalte trei au murit la rîndul lor, în cursul celei de a doua şi a treia săptămîni.

Cele patru animale injectate au fost sacrificate, după o lună de tratament. În timpul acesta, greutatea lor a sporit cu 55 g.

La începutul injecţiilor, aspectul lor exterior era analog cu acel al martorilor ; şobolani bătrîni, cu părul aproape complet căzut, cu numeroase ulceraţii nesupurate pe tegumente, obosiţi, cu mişcări reduse.

În cursul tratamentului această înfăţişare se schimbă. Părul a început să crească din nou, chiar din cursul celei de a doua săptămîni de tratament, ulceraţiile cutanate s-au cicatrizat, iar tegumentele au devenit mai subţiri.

Părul cel nou, care a crescut, este mai subţire, mai mătăsos, iar animalele par mai vioaie şi au mai multă poftă de mîncare.

La 4 şobolani bătrîni intacţi li s-a administrat, timp de trei luni, acelaşi tratament. Cele patru animale păstrate ca martori au murit în timpul primei luni, pe cînd toţi cei injectaţi au supravieţuit, luînd înfăţişarea unor şobolani adulţi normali. Greutatea lor a sporit cu 40 pînă la 78 g. Tegumentele au fost complet acoperite de păr nou, astfel că nu se mai observă zone de păr tare şi stufos, ca înainte de tratament. Tegumentele nu mai au înfăţişarea rugoasă, ci au devenit subţiri şi elastice.

Din punct de vedere psihic, animalele şi-au reluat de asemenea caracterele unor şobolani adulţi normali.

Cele două tabele care urmează, redau modificările ponderale ale animalelor injectate şi de martorii lor, precum şi cele ale organelor lor.

Examenul primului tabel arată că, cele mai multe din organele femelelor senile castrate şi care au primit injecţii de epifizhormon, au o greutate superioară celora ale martorelor (femele senile, castrate, dar neinjectate). Astfel creierul, plămînii, inima, ficatul, pancreasul, splina, rinichii, tractul genital, timusul, precum hipofiza şi epifiza, au sporit în greutate.

Acelaşi lucru pentru ţesutul adipos, destul de important la animalele injectate şi care, se poate spune, lipseşte la martori.

Din punct de vedere al greutăţii relative a organelor, în raport cu greutatea iniţială, a corpului, destul de apropiată la animalele injectate şi la martore, diferenţa cea mai importantă se găseşte la ficat (2012,07 mg$^0/_0$), apoi merge descrescînd în ordinea următoare :

Plămîni, rinichi, splină, inimă, timus, pancreas, creier, epifiză.

Să remarcăm slaba diminuare relativă a creierului martorilor — 21,40 mg%, în raport cu cea a ficatului — 2012,07 mg%.

Creierul dovedeşte, aşa cum cercetări anterioare ne-au arătat, o capacitate de apărare mult mai însemnată decît a celorlalte organe.

Dar, pentru a aprecia comportarea diferitelor organe, faţă de procesul îmbătrînirii şi reacţia lor faţă de tratament, este necesar să stabilim deosebirea procentuală pentru diferitele organe.

Tabelul

Şobolani femele, castrate, injectate timp de
Greutate

	Injectate			
	nr. 1	nr. 2	nr. 3	nr. 4
Greutate inițială	225 g	165 g	180 g	200 g
Greutate finală	285 g	210 g	230 g	255 g
	mg	mg	mg	mg
Creier	2640	2220	2300	2280
Plămîni	5500	3500	3650	3400
Inimă	1740	1420	1380	1320
Ficat	14 400	11 800	11 950	12 000
Pancreas	690	700	580	600
Splină	2250	1800	1700	1680
Rinichi	3500	2800	2650	2720
Tract. genit.	240	300	320	250
Timus	770	750	650	700
Suprarenală	54,1	50,4	52,4	48,8
Tiroidă	24,2	24,8	23,2	20,8
Hipofiză	14,4	10,8	12,8	11,4
Epifiză	1,5	1,2	1,4	1,4
Țes adipos	30 000	20 000	20 000	24 000

Tabelul

Şobolani întregi injectaţi timp de trei luni cu
Greutate

	Injectați			
	nr 1.	nr. 2	nr. 3	nr. 4
Greutate inițială	210 g	275 g	265 g	255 g
Greutate finală	288 g	350 g	325 g	313 g
	mg	mg	mg	mg
Creier	2700	2800	—	2550
Plămînii	3720	4500	4370	3850
Inimă	1450	1820	1600	1450
Ficat	11 700	14 220	13 200	14 250
Pancreas	800	950	850	800
Splină	1300	1350	1270	1320
Rinichi	3600	2880	3310	3270
Tract. genit.	6000	6200	5400	4500
Timus	820	900	800	850
Suprarenală	42,0	37,8	44,2	38,4
Tiroidă	27,2	31,4	28,4	25,8
Hipofiză	14,2	12,8	—	13,5
Epifiză	1,4	1,2	—	1,4
Țes. adipos	28 000	40 000	30 000	25 000

nr. 1

o lună cu 2 epifizhormon la fiecare 2 zile
absolută

Mijlociu	Martore			Mijlociu	Diferența
	nr. 1	nr. 2	nr. 3		între greutățile mijlocii
200 g	162 g	175 g	200 g	179 g	
242 g	150 g	160 g	180 g	163 g	
Dif. +42 g				Dif. — 16 g	
mg	mg	mg	mg	mg	mg
2360	2000	2100	2200	2100	— 260
4012	2100	2550	2000	2216	– 1796
1465	950	1000	950	7966,6	— 498
12 537	7300	8200	7700	733	– 4804
642	420	500	480	466,6	— 175,4
1857	980	1100	1200	1093	— 764
2917	1920	1800	2000	1903	– 1014
270	300	250	220	256	— 14
717	250	300	400	250	— 467
51,4	64,4	62,2	63,2	65,6	+ 14,2
23,2	30,2	35,0	32,8	32,6	9,4
12,35	10,4	11,8	12,5	11,56	— 0,79
1,37	0,8	1,0	1,0	0,93	— 0,44
23 500	—	—	—	—	—

nr. 2

epifizhormon, 1 ml la fiecare două zile
absolută

Mijlociu	Martori			Mijlociu	Diferența
	nr. 1	nr. 2	nr. 3	g	între greutățile mijlocii
285 g	210 g	280 g	260 g	250 g	
318 g	180 g	220 g	200 g	200 g	
Dif. + 33 g				Dif. – 50 g	
mg	mg	mg	mg	mg	mg
2683	2020	2380	2220	2206	— 477
4110	2550	3650	3500	3233	— 877
1580	1020	1370	1280	1223	— 357
13 342	8500	10720	10 150	9790	— 3552
850	480	650	580	570	— 280
1310	820	900	770	830	— 480
3265	1870	2570	2650	2363	— 902
5525	7280	7820	8160	7753	+ 2228
842	200	400	370	323	— 519
40,6	68,8	80,2	82,4	77,1	+ 36,5
28,2	34,4	38,0	42,0	38,1	+ 9,9
13,5	8,8	10,4	9,4	9,5	+ 4,0
1,3	0,8	1	1,1	0,9	+ 0,4
30 750	—	—	—	—	— 30750

Este ceea ce arată tabelul următor, unde se constată în ordinea descrescîndă deosebirile procentuale între diferitele organe ale animalelor tratate şi ale martorilor.

Ficat	diferenţă în plus la injectaţi	211%
Timus	„ „ „ „ „	109%
Plămîni	„ „ „ „ „	60%
Splină	„ „ „ „ „	53,70%
Epifiză	„ „ „ „ „	47,72%
Inimă	„ „ „ „ „	39,93%
Rinichi	„ „ „ „ „	34,99%
Pancreas	„ „ „ „ „	25,83%
Creier	„ „ „ „ „	1,05%

Pentru organele care urmează, diferenţa procentuală în plus se găseşte la martori :

Tiroida	diferenţa în plus la martori	53,60%
Suprarenala	„ „ „ „ „	40,04%
Hipofiza	„ „ „ „ „	8,88%
Tractul genital	„ „ „ „	3,22%

În ceea ce priveşte diferenţa în plus, găsită la organele mai sus-citate, vom face observaţiile următoare :

Mai întîi este interesant de notat că, greutatea tractului genital este inferioară, cu toate că diferenţa mijlocie nu este prea importantă la animalele injectate, faţă de martore, lipsite şi ele de ovarele lor. Aceasta pare să arate că epifiza exercită faţă de tractul genital o acţiune inhibitoare, chiar independentă de cea exercitată în legătură cu glandele genitale.

Trebuie oare să ne gîndim la o acţiune exercitată asupra unui ţesut compensator (suprarenală, ţesut ovarian accesoriu) ?

Această problemă ar merita să fie studiată în mod mai aprofundat.

Diferenţa ponderală în plus a timusului, la animalele injectate, este de remarcat (467 mg sau 109%), fapt ce concordă cu constatările anterioare ale lui Parhon şi Werner, Milcu şi Pitiş, referitoare la acţiunea stimulentă a extractului epifizar asupra dezvoltării timusului.

Pentru animalele noastre senile este vorba de o acţiune de întinerire.

Foarte interesantă ni se pare de asemenea hipertrofia suprarenalelor la animalele neinjectate şi reducerea lor ponderală la animalele tratate cu epifizhormon.

Care este valoarea acestor constatări ? O creştere ponderală a suprarenalelor a fost semnalată în anumite avitaminoze şi s-a vorbit de necesitatea mai mare de vitamine la bătrîni. Poate că există, în timpul bătrîneţii, tulburări în absorbţia, fixarea şi utilizarea vitaminelor ? Din acest punct de vedere, cunoştinţele noastre sînt foarte puţin înaintate.

Ne întrebăm, de asemenea, dacă nu trebuie să vedem, în deosebirile ponderale dintre suprarenalele animalelor tratate şi la acelea ale martorilor, expresia unei corelaţii timo-suprarenale, hipertrofia timusului la animalele injectate exercitînd o acţiune inhibitoare asupra creşterii pon-

derale a suprarenalelor şi invers, regresiunea timusului la martori favorizînd hipertrofia suprarenalelor.

Este locul, aici mai ales, de a face o apropiere între scăderea ponderală a suprarenalelor la animalele tratate şi cea observată pentru glandele genitale, corticosuprarenala fiind considerată ca o glandă genitală accesorie.

De asemenea reţinem scăderea ponderală a tiroidei, la animalele tratate cu epifiză. Este vorba de o acţiune directă a tratamentului, asupra acestei glande. Relativ la aceasta reamintim constatările lui Milcu şi Pitiş, care au notat că tiroida şobolanilor trataţi cu epifizhormon, prezintă caracterele morfologice ale glandei în repaus.

Trebuie să ne întrebăm de asemenea dacă aceasta nu este în relaţie cu proliferarea şi hiperfuncţia timusului, organ considerat, din mai multe puncte de vedere ca antagonist al tiroidei.

Poate că acţiunea se exercită, în parte cel puţin, prin intermediul hipofizei ? Însă, pentru moment, preferăm să nu înaintăm prea mult pe calea ipotezelor.

Cît despre valoarea superioară a greutăţii tiroidei, observată la martori, vom reaminti că Aschoff, studiind curba vitală la tiroida umană, a observat o sporire ponderală a acestui organ, nu numai la epoca puberală şi la menopauză, dar şi în timpul bătrîneţii, iar unul din noi, cu Ştefănescu-Dragomireanu, a invocat hipertiroidia în patogenia anumitor cazuri de caşexie senilă. Dar trebuie imediat să remarcăm că aceasta nu pare să se aplice, în majoritatea cazurilor.

Este vorba oare de o corelaţie corticosuprareno- sau medulosuprareno-timică, sau de aceste două corelaţii la un loc ?

Prima părere ni se pare cea mai verosimilă. Studiul microscopic al suprarenalelor la animalele noastre va aduce poate mai multă claritate în această problemă.

Cele 2 tabele care urmează, arată variaţiunile ponderale ale diferitelor organe la şobolanii întregi, senili, trataţi precum şi la martorii lor (şobolani, senili, întregi, netrataţi).

Creşterea procentuală a diferitelor organe la şobolanii masculi bătrîni, injectaţi, în raport cu aceleaşi organe ale martorilor, se succede în ordinea următoare :

Timus	168,15%
Pancreas	94,13%
Hipofiză	45,83%
Epifiză	44,73%
Splină	57,60%
Ficat	35,87%
Inimă	29,62%
Creier	23,51%
Plămîni	20,20%

Diferenţele în minus au fost următoarele :

Suprarenala	98,80%
Tractul genital	45,53%
Tiroida	35,21%

Tabelul

Greutate relativă (în mg, raportată

	Injectate			
	nr. 1	nr. 2	nr. 3	nr. 4
Creier	1035,29	1345,45	1277,88	1140
Plămîni	2156,86	2121,21	2027,78	1700
Inimă	682,35	860,60	766,67	660
Ficat	5647,06	7151,51	6638,89	6000
Pancreas	270,59	424,24	322,22	300
Splină	882,35	1090,91	944,44	840
Rinichi	1372,55	1696,97	1472,22	1360
Tract. genit.	94,12	181,82	177,78	125
Timus	301,96	454,55	361,11	350
Suprarenală	21,22	30,55	29,11	24,4
Tiroidă	9,45	15,03	12,89	10,4
Hipofiză	5,65	6,55	7,11	5,7
Epifiză	0,63	0,72	0,78	0,7
Țes. adipos	11 764,71	12 122,11	11 111,11	12 000

Tabelu

Greutate relativă (în mg raportată

	Injectați			
	nr. 1	nr. 2	nr. 3	nr. 4
Creier	1285,71	1018,18	—	1020
Plămîni	1771,43	1636,36	1649,07	1540
Inimă	690,48	661,82	603,77	580
Ficat	5571,43	5170,91	4983,02	5700
Pancreas	380,95	345,45	320,75	320
Splină	691,05	491,91	479,26	528
Rinichi	1714,24	1047,27	1249,08	1308
Tract. genit.	2857,14	2254,54	1698,30	1800
Timus	390,48	327,27	301,89	340
Suprarenală	20,00	13,74	16,68	13,36
Tiroidă	12,95	11,42	10,71	10,32
Hipofiză	6,76	4,65	—	5,40
Epifiză	0,67	0,44	—	0,56
Țes. adipos	13 333,33	14 545,45	11 320,75	10 000

Judecînd după diferența procentuală față de martori, hipertrofia timusului este mai mare la animalele întregi decît la cele castrate; la acestea din urmă, castrarea determinînd o încetinire în involuția acestui organ.

Reducerea procentuală a suprarenalelor este de asemenea mai accentuată la masculii injectați, decît la femelele castrate, la acestea din urmă existînd o hipertrofie prealabilă a acestor organe.

Nu vom insista, pentru moment, asupra altor deosebiri care ar putea, de pildă, ține de sex și a căror motivare rămîne încă de cercetat.

nr. 3

la % g greutate inițială)

Mijlociu	Martore			Mijlociu	Diferență
	nr. 1	nr. 2	nr. 3		
1199,65	1234,57	1200	1100	1178,19	— 21,46
2001,46	1296,29	1457,14	1000	1250,14	— 751,32
742,40	555,56	571,43	475	533,99	— 208,41
6359,36	4506,17	4685,71	3850	4347,29	-2012,07
329,26	259,27	285,71	240	261,66	— 67,61
939,42	604,94	628,57	600	611,17	— 328,25
1475,43	1185,18	1028,57	1000	1071,25	— 404,18
144,68	185,19	142,86	120	149,35	+ 4,67
366,90	154,32	171,43	200	175,25	— 191,05
26,32	39,75	39,54	31,6	36,96	+ 10,64
11,94	18,64	20,00	16,4	18,34	+ 6,40
6,25	6,42	6,74	6,25	6,47	+ 0,22
0,707	0,49	0,57	0,45	0,48	— 0,227
11 749,25	—	—	—	—	14749,25

nr. 4

la % g greutate inițială)

Mijlociu	Neinjectați			Mijlociu	Diferență
	nr. 1	nr. 2	nr. 3		
1107,96	961,90	850	852,85	888,58	— 219,38
1649,21	1214,29	1303,57	1346,15	1288,00	— 361,21
634,01	485,71	489,29	492,31	498,10	— 144,91
5355,59	4047,62	3828,57	3903,85	3926,68	— 1408,91
341,78	228,57	232,14	223,08	227,93	213,85
529,58	390,48	32,43	296,15	336,02	— 193,56
1329,64	890,48	971,80	1019,23	942,57	— 387,07
2152,49	3466,67	2792,85	3138,54	3152,68	+ 980,19
339,91	95,41	142,85	142,31	126,72	— 213,69
15,94	34,76	28,64	31,69	31,69	+ 15,75
11,36	16,38	13,57	16,15	15,36	+ 4,0
5,60	4,19	3,71	3,62	3,84	+ 1,76
0,55	0,38	0,35	0,42	0,38	— 0,17
12 299,88	—	—	—	—	12 298,88

Examenul celui de al doilea tabel, referitor la efectele tratamentului cu epifizhormon asupra şobolanilor bătrîni şi intacţi (necastraţi) arată rezultate destul de asemănătoare cu cele obţinute la femelele bătrîne şi castrate. Aceeaşi sporire ponderală, pentru cele mai multe din organe, cu micşorarea accentuată a tractului genital, a suprarenalelor şi a tiroidei.

Cît despre deosebirile ponderale relative (la 100 g de animal), observate la aceste animale, diferenţa maximă există şi aici pentru ficat, urmează apoi plămînii, creierul, inima, pancreasul, timusul, rinichii, hipofiza şi epifiza.

De asemenea, ţesutul adipos destul de dezvoltat la animalele tratate este de fapt absent (sau aproape ?) la martori.

Se găseşte la aceştia din urmă, o greutate superioară pentru tractul genital, care corespunde acţiunii, din ce în ce mai dovedită, a epifizei asupra organelor genitale precum şi o predominare ponderală a suprarenalelor şi a tiroidei şi asupra căreia este locul să facem aceleaşi observaţii, pe care le-am făcut asupra femelelor bătrîne, castrate, dar netratate.

Vom reaminti, cu această ocazie, persistenţa sau chiar hiperplazia timusului la addisonieni, la care, cele mai multe din simptome sînt datorate insuficienţei corticosuprarenale.

Pe de altă parte, trebuie să ne întrebăm dacă hipertrofia suprarenalelor, la animalele bătrîne, nu este în legătură cu tulburările metabolismului lipidic şi cu creşterea lipemiei, ce se observă de asemenea în timpul bătrîneţii.

În sfîrşit, trebuie ridicată problema, dacă creşterea ponderală şi funcţională a suprarenalelor nu intervine în patogenia bătrîneţii.

Fără a identifica pe aceasta din urmă exclusiv cu alterările arteriale, (cu tot proverbul „ai vîrsta arterelor tale") vom reaminti aici experienţele lui Leriche, care prin grefe săptămînale repetate de suprarenale, la iepuri de casă, a provocat apariţia unei arterite obliterante.

Vom reaminti de asemenea că Husnot şi Sabrazès au observat hipertrofia suprarenalelor la bătrîni şi se presupune că hiperactivitatea acestor organe ar putea determina alteraţii sclerotice, care ar atinge vasele şi ţesutul nervos, devenind astfel un factor considerabil în evoluţia senilităţii.

Laignel-Lavastine a găsit această ipoteză seducătoare. Anumite demenţe, cu evoluţia destul de rapidă — afirmă acest autor — n-ar fi, astfel, decît expresia cerebrosclerozei prin hiperepinefrie.

Unul din noi a observat şi hipertrofia suprarenalelor în cîteva cazuri de demenţă senilă, precum şi marea bogăţie în lipide a corticalei.

Dar aceste studii nu sînt încă destul de înaintate pentru a permite concluzii precise.

În sfîrşit, trebuie să ne întrebăm, dacă tratamentul cortico-suprarenal, favorizînd asimilarea, n-ar putea să aibă cel puţin în anumite cazuri, o acţiune favorabilă — în combaterea procesului de îmbătrînire şi semnalăm interesul ce l-ar prezenta studiul acestei probleme din punct de vedere experimental.

Să remarcăm, pe de altă parte, că prin acţiunea sa moderatoare asupra funcţiei tiroidiene, extractul epifizar se opune predominanţei fenomenelor de dezasimilare, care fac parte din mersul bătrîneţii.

Reţinem de asemenea că greutatea medie a hipofizei, la animalele tratate, este puţin inferioară celei a martorilor, pe cînd greutatea epifizei depăşeşte pe cea a aceluiaşi organ la martori, ceea ce dovedeşte că tratamentul cu extract de organ sau de ţesut nu exercită totdeauna o acţiune inhibitoare asupra organului sau ţesutului respectiv, astfel cum, adeseori, este tendinţa să se admită.

O problemă foarte interesantă, în legătură cu întinerirea şobolanilor trataţi cu epifizhormon, este aceea a dozei necesare. Animalele noastre au primit 1 ml, la fiecare două zile.

Admiţînd că doza necesară pentru obţinerea unui efect analog, în specia umană, va fi în proporţie cu greutatea corpului, vor trebui întrebuinţate doze considerabile.

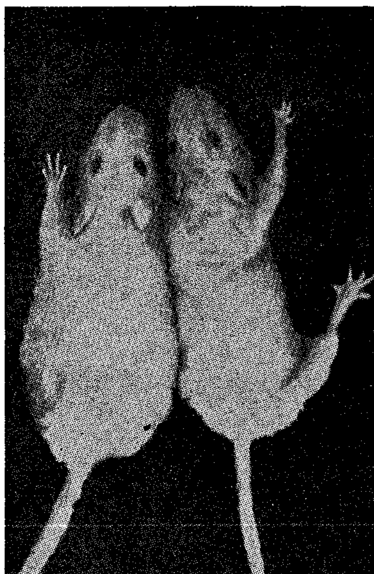


Fig. 1

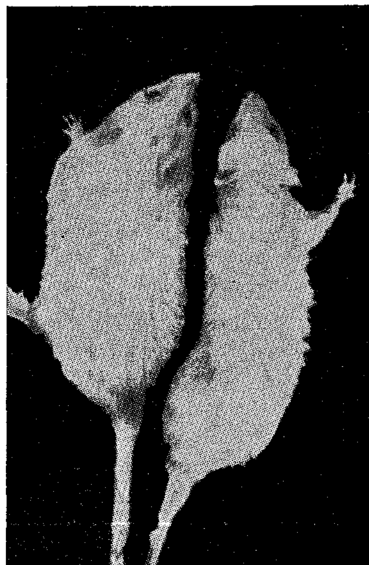


Fig. 2

Cele 2 fotografii alăturate arată ameliorarea considerabilă a femelei castrate şi tratate cu epifiză, în comparaţie cu o femelă castrată, senilă şi netratată (fig. 1), precum şi aceea a unui mascul senil, întreg, tratat cu aceeaşi substanţă, comparat cu un martor (şobolan senil, netratat) (fig. 2).

Dar această presupunere nu este demonstrată şi poţi crede că sensibilitatea pentru un hormon este variabilă de la o specie la alta, ceea ce se poate considera, pentru anumiţi hormoni, ca definitiv stabilit.

Cu doze de 1—5 ml, se pot obţine, la om, din alte puncte de vedere, efecte evidente.

Orice ar fi, acţiunea epifizei asupra fenomenelor de îmbătrînire, la om, rămîne de studiat.

Dar la şobolan, tratamentul cu extractul de care ne-am servit, fără discuţie, a sporit durata vieţii şi ni se pare verosimil ca organul, de care vorbim, să intervină ca regulator al acestei durate, în sensul sporirii sale.

Nu ignorăm, desigur, importanţa factorilor ereditari în durata vieţii, dar aceasta nu exclude deloc, după părerea noastră, importanţa celor hormonali. Între acţiunea îndepărtată a eredităţii şi rezultatul final al acestei acţiuni, intervin o serie de factori intermediari, printre care hormonii au un rol important.

К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА (ЭПИФИЗАРНОГО ГОРМОНА) НА СТАРЫХ КРЫСАХ. ВЗАИМООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

РЕЗЮМЕ

Авторы старались проверить концепцию, по которой шишковидная железа оказывает тормозящее влияние на развитие жизненного цикла, приводя таким образом к более позднему наступлению старости и продлению жизни.

Описанный в литературе случай раннего постарения при кисте шишковидной железы, известная анаболизирующая роль шишковидной железы, гиперплазия зобной железы под влиянием лечения эпифизарным экстрактом делают вероятной высказанную гипотезу.

Исследования производились на 6 старых крысах: первая группа состояла из 8 интактных крыс-самцов, а вторая — из 8 кастрированных крыс-самок. В каждой группе 50% животных сохранялись в качестве контроля.

Лечение производилось посредством введения 1 мл эпифизарного гормона каждые два дня в течение месяца. В этот промежуток времени все самки коитрольной группы погибли, в то время как подвергавшиеся инъекциям животные выжили, прибавились в весе, обросли волосами и, кроме того, у них наблюдалось рубцевание кожных изъявлений и психическое поведение, характерное для молодых животных. Точно так же 4 крысы-самца контрольной группы погибли, в то время как подвергавшиеся инъекциям животные выжили и у иих наблюдались общие изменения, подобные изменениям, онисанным у самок.

Что касается эндокринных желез, отмечалась гипертрофия зобной железы с выраженным обратным развитием мочеполового тракта и надпочечников.

Авторы обсуждают механизм, при помощи которого указанные железы оказывают влияиие на появление процесса постарения.

У крыс лечение эпифизарным гормоиом несомненно привело к удлинению жизни.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ACTION D'UN EXTRAIT D'ÉPIPHYSE (ÉPIPHYSEHORMONE) CHEZ LES VIEUX RATS. LES RAPPORTS DE L'ÉPIPHYSE AVEC LA DURÉE DE LA VIE

RÉSUMÉ

Les auteurs ont tenté de vérifier l'hypothèse que l'épiphyse jouerait un certain rôle dans le ralentissement du cycle vital, ce qui conduirait, par conséquent, à une apparition plus tardive de la vieillesse et à une prolongation de la vie.

La mention dans la littérature de spécialité d'un cas de sénescence précoce, avec kyste épiphysaire, le rôle anabolique connu de la glande pinéale, l'hyperplasie du thymus sous l'influence du traitement épiphysaire rendent cette hypothèse vraisemblable.

Les recherches ont porté sur 16 vieux rats : un lot de 8 mâles intacts et un second lot, de 8 femelles châtrées. Dans chaque lot, quatre animaux ont servi de témoins.

Le traitement à l'épiphysehormone a duré un mois, à raison de 1 ml tous les deux jours. Au cours de ce laps de temps, toutes les femelles témoins ont succombé, alors que celles traitées â l'épiphysehormone ont survécu, ont pris du poids, leur poil a repoussé, toutes les ulcérations cutanées se sont cicatrisées et les rates ont manifesté le comportement psychique des animaux jeunes. Les 4 mâles témoins ont également succombé, tandis que les traités ont survécu et ont subi des modifications générales analogues à celles des femelles.

En ce qui concerne les glandes endocrines, on a constaté une hypertrophie du thymus et une diminution marquée du tractus génital et des surrénales.

Les auteurs discutent quelle serait la modalité suivant laquelle les glandes endocrines exerceraient leur influence sur le processus de sénescence.

Chez le Rat, le traitement épiphysaire a, sans conteste, conduit à la prolongation de la vie.

ACŢIUNEA EXTRACTULUI EPIFIZAR ASUPRA CONŢINUTULUI UNOR ORGANE ÎN APĂ ŞI SUBSTANŢE MINERALE (K, Ca, P) *

Studiul epifizei a fost urmărit de aproape în ultimii ani în laboratoarele Clinicii şi apoi ale Institutului de endocrinologie.

Ne-am ocupat în special cu acţiunea extractelor epifizare, mai întîi cu preparatul epifizan Richter şi ulterior cu epifizhormonul, lizat alcalin, purificat, preparat de Ioana Milcu; ultimul echivalează aproape cu un hormon adevărat.

Am preferat în general cercetarea acţiunii extractelor, aceleia a extirpării epifizei, din cauza alteraţiilor centrilor nervoşi, cvasiinevitabile cu obişnuita tehnică de extirpare, alteraţii ce îngreuiază interpretarea rezultatelor.

De curînd şi această dificultate a fost înlăturată prin noua metodă de extirpare a pinealei, realizată de M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu.

Nu putem reda în amănunt în această lucrare rezultatele obţinute anterior.

Amintim numai că unele din experienţele lui Parhon şi Werner pe păsări, şi în special ale lui Şt.-M. Milcu şi M. Pitiş pe şobolani, au arătat că extractul epifizar stimulează în mod însemnat creşterea în volum şi greutate la animalele tratate; Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug au găsit că extractul epifizar face să scadă metabolismul bazal; C. I. Parhon şi ultimii doi colaboratori au observat creşterea în greutate la diferiţi bolnavi supuşi tratamentului epifizar.

Faptele de mai sus au condus la clasarea glandei epifizare printre cele cu acţiune anabolică.

În cursul bătrîneţii, anabolismul scade faţă de catabolism, ceea ce, între alte consideraţii, a condus pe Parhon, Milcu şi Pitiş să cerceteze acţiunea extractului epifizar la şobolanii bătrîni. Rezultatele au fost extrem de impresionante. S-a observat regresiunea fenomenelor de îmbă-

---

* În colaborare cu Isabela Potop, V. Boeru, E. Rădulescu şi R. Frucht, Comunicare prezentată în şedinţa din 25 ianuarie 1950. Publicată în Analele Acad. R.P.R., Seria: şt. med., 1950, t. II, mem. 22.

trînire, mergînd paralel cu creşterea în volum şi greutate a animalelor tratate, ca şi a principalelor organe şi a ţesutului adipos.

Ulterior, acelaşi tratament a fost aplicat şi la oameni bătrîni, de asemenea cu rezultate obiective incontestabile.

Parhon, Pitiş, Holban au găsit între altele scăderea vitezei de sedimentare şi creşterea limfocitelor. Parhon, Werner, Apostol au arătat creşterea magneziemiei şi fosfatemiei, scăderea colesterolului total şi creşterea celui esterificat, scăderea lipemiei, creşterea protidemiei.

Rezultatele mai sus menţionate arată interesul de a urmări mai departe acţiunea epifizhormonului asupra fenomenelor metabolice, ceea ce ne-am propus să facem în lucrarea de faţă.

În experienţele noastre am injectat 20 de animale timp de 35 de zile cu acest extract, fiecare animal primind zilnic o fiolă de 1 ml de extract, corespunzînd la 0,10 g de glandă proaspătă.

Experienţele sînt făcute pe 2 serii de şobolani de 2 vîrste diferite: astfel, seria I cuprinde şobolani în vîrstă de 2 luni şi seria a II-a, animale de 4 luni şi jumătate.

S-au făcut următoarele determinări: greutatea şi lungimea animalelor, greutatea unor glande; apa, potasiu, calciu şi fosforul total în plămîni, ficat, creier, splină, tiroidă, suprarenale, testicule şi ovare.

Toate animalele tinere şi adulte injectate au fost cîntărite înainte de a primi tratamentul şi după 35 de zile de tratament cu epifizhormon, iar animalele martore respective au fost cîntărite şi măsurate în acelaşi timp cu cele injectate, înainte de sacrificare.

Greutatea animalelor creşte la toate animalele martore şi injectate din prima şi a doua serie. Pentru animalele tinere, creşterea este de 35% la martori şi de 50,7% pentru animalele injectate, în medie.

Pentru animalele adulte, creşterea este de 24,7% la martori şi de 19,4 la animalele injectate.

Lungimea animalelor creşte atît la animalele martore cît şi la cele injectate. La animalele tinere martore creşterea în lungime este de 7,8%, iar la animalele injectate de 17,2% în medie. Pentru animalele adulte, creşterea este de 7,5% la martori şi de 6,5% la animalele injectate.

Creşterea în lungime a animalelor injectate este mai importantă la animalele tinere decît la cele adulte.

Apa. După sacrificarea animalelor, am determinat apa în diferite organe la animalele tinere şi adulte, martore şi injectate.

Rezultatele obţinute arată următoarele: la animalele martore conţinutul în apă al diferitelor organe se arată mai ridicat în următoarea ordine: testicul 85,56 g%, creier 78,48 şi 77,76 g%, plămîn 77,80 şi 76,72 g%, splină 76,18 şi 75,81 g%, ficat 70,67 şi 70,74 g% tiroidă 63,69 şi 71,10 g% şi suprarenală 55,29 şi 55,85 g%. Aceste rezultate sînt concordante cu cele obţinute anterior de unul dintre noi cu I. Kaplan, la şobolanii martori.

a) *În plămîn* apa scade în majoritatea cazurilor examinate (6 din 10), creşte în 3 cazuri şi rămîne constantă într-un singur caz.

Valoarea apei variază la martori de la 74,20% la 79,97% și la animalele injectate de la 61,71% la 80,61%. Se observă că variațiile apei prezintă diferențe mult mai mari la animalele injectate decît la cele martore, diferențele fiind de 18,90% la animalele injectate și de 5,77% la animalele martore. Diferențele de variații la animalele tinere injectate sînt mai importante decît la animalele adulte injectate (7,26 și 6,73).

b) *În ficat,* din 10 cazuri examinate, apa crește ușor în 6 cazuri, scade în 3 cazuri mai mult și rămîne constantă într-un singur caz (Mîrza, Cahane).

Valoarea apei variază la martori de la 68,30% pînă la 71,96%, iar la animalele injectate, de la 66,91% la 74,72%.

Se observă că variațiile apei prezintă diferențe mult mai mari la animalele injectate față de cele martore, diferențele fiind de 7,81 și 3,66.

Diferențele de variații la animalele injectate sînt mai importante la animalele tinere decît la cele adulte (7,69 și 4,03).

c) *În creier,* din 10 cazuri examinate, apa scade în 5 cazuri, crește în 3 și rămîne constantă în 2 cazuri.

Valoarea apei variază la martori de la 76,79% la 79,06 și la animalele injectate, între limitele 73,82% și 79,61%. Se observă că salturile cantitative în variațiile apei sînt mai importante la animalele injectate, fiind de 5,79 și 2,27. Nu se observă diferențe în variațiile apei la cele 2 vîrste.

d) *În splină,* din 10 cazuri examinate, apa crește în 6 cazuri, scade în 3 și rămîne constantă într-un caz.

Valoarea apei variază la martori între limitele 75,01% și 77,7% și la animalele injectate, între 75,14% și 86,63%.

Se observă că limitele de variație a apei la animalele injectate sînt mai importante ca la cele martore, diferența fiind de 11,49 și 2,69. Oscilațiile cantitative sînt mai importante la animalele tinere injectate decît la cele adulte injectate, diferența fiind 11,49 și 3,66.

e) *În tiroidă,* apa scade în majoritatea cazurilor (8 din 10), iar în 2 cazuri crește, cu o cantitate mult mai mică decît scăderea.

Se observă că apa scade la toate animalele tinere. Apa în tiroidă variază între limite largi de la 58,30% pînă la 78,15% la martori, și între 43,24% pînă la 73,15%, la animalele injectate. Limitele de variație a apei sînt mai importante la animalele tinere decît la cele adulte, diferența fiind de 28,92 și 5,76.

f) *În suprarenale,* apa scade în 6 cazuri și crește în 4 cazuri din 10 examinate.

În majoritatea cazurilor (5 din 6) scăderi la animalele tinere și creșteri la animalele adulte.

Valoarea apei variază la martori de la 44,30% la 62,24% și la animalele injectate de la 33,95% la 64,00%. Se observă că limitele de variații sînt mai mari la animalele injectate decît la martori, diferența fiind de 30,05 și 17,94.

g) *În testicul,* din puținele cazuri examinate, rezultatele nu sînt concludente.

Variațiile apei sînt cuprinse între limitele 84,78% și 88,34% la martori și 84,06% și 86,67% la animalele injectate.

Diferențele limitelor de variație sînt mai importante la animalele martore decît la cele injectate (3,56 și 2,61).

Rezultatele obținute pînă acum arată că influența epifizhormonului se traduce prin :

1. O creștere în lungime și greutate a animalelor și mai ales a animalelor tinere.

Aceste rezultate sînt în acord cu cele obținute anterior de unul dintre noi și colaboratori.

2. O scădere a greutății glandei tiroide la animalele injectate (9 din 10 cazuri).

3. O deshidratare a tiroidei și a suprarenalei la animalele tinere. Unul dintre noi împreună cu Mîrza și Cahane a găsit o hidratare a glandei tiroide prin tratament tiroidian. Aceste rezultate vin în sprijinul ipotezei de antagonism dintre epifiză și tiroidă.

Potasiu. După sacrificarea animalelor, am determinat potasiul în diversele organe după mineralizare nitroperclorică, prin metoda Krammer și Tisdall.

Rezultatele obținute arată că injecțiile cu lizat alcalin de epifiză determină variații ale potasiului în organele studiate la animalele tinere și adulte.

a) *În plămîn,* cantitatea de K crește la animalele tinere injectate, în majoritatea cazurilor examinate (5 din 6), și scade la animalele adulte injectate, în majoritatea cazurilor examinate (3 din 4).

Valoarea K variază la animalele tinere martore între 1,44 și 5,22 g‰ și la animalele tinere injectate, între 3,97 și 17,42‰ iar la animalele adulte, între 1,24 și 4,16‰ la animalele martore și 0,77 și 4,01‰ la animalele injectate.

La animalele tinere injectate se observă oscilații mult mai mari în ce privește limitele de variații, față de cele adulte, diferențele fiind de 14,45 și 4,24.

b) *În ficat,* cantitatea de K crește în 5 cazuri și scade în 5 din 10 cazuri examinate. K variază la animalele tinere între limitele 2,05 și 4,38 la animalele martore, și 1,50 la 6,90 la animalele injectate.

K variază la animalele adulte între 1,93 și 4,18 g‰ la martori, și 2,45 la 3,84 la animalele injectate. Se observă la animalele tinere injectate variații mult mai mari ale limitelor față de adulte, diferențele fiind de 5,40 și 1,39.

c) *În creier,* în majoritatea cazurilor (6 din 10), K crește la animalele injectate. K variază între limitele 1,23 și 4,80 g‰ și 1,57 și 6,17 g‰ la animalele tinere, martore și injectate. K variază la animalele adulte între limitele 2,29 la 2,86 și 3,09 la 5,55 g‰ la animalele martore și injectate.

Se observă la animalele tinere injectate că limitele de variație sînt mai importante față de ale celor adulte, diferențele fiind de 4,60 și 2,46.

d) *În splină,* cantitatea de K scade în 4 cazuri și crește în 6 cazuri, iar scăderea este mai importantă decît creșterea, de aceea media rezul-

tatelor este crescută uşor la animalele tinere şi scăzută net la animalele adulte. K variază între limitele 2,78—7,22 g‰ şi, 2,37—9,26 g‰ la animalele tinere, martore şi injectate. K variază între limitele 2,78—10,26 g‰ şi 0,77—5,29 g‰ la animalele adulte, martore şi injectate. Se observă diferenţe cantitative mai importante în variaţiile K la animalele tinere faţă de cele adulte, diferenţele fiind de 6,89 şi 4,52.

e) *În tiroidă,* K arată o creştere netă la toate animalele tinere injectate faţă de martori. La animalele adulte injectate, se observă în majoritatea cazurilor (3 din 4) o scădere a K din tiroidă.

K variază între limitele 23,21—59,75 g‰ şi 46,20—114,19 g‰ la animalele tinere, martore şi injectate. K variază între 10,99—44,09 g‰ şi 9,31—31,32 g‰ la animalele adulte, martore şi injectate. Se observă la animalele tinere injectate, variaţii cantitative mai importante faţă de cele adulte injectate, diferenţele fiind de 67,99 şi 22,01 g‰.

f) *În suprarenală,* K creşte în 5 cazuri şi scade în 3 cazuri din 8 examinate. Valorile K variază la animalele tinere între 28,76 şi 43,33 g‰ la martori şi 2,87 şi 92,65 la animalele injectate. K variază la animalele adulte între 3,06 şi 29,50 g‰ şi 2,27 şi 28,71 g‰ la martore şi injectaţi.

Se observă variaţii cantitative mult mai importante la animalele tinere decît la cele adulte, diferenţele fiind de 89,78‰ şi 26,44 g‰.

g) *În testicul,* K scade în majoritatea cazurilor examinate (3 din 5) şi creşte în 2 cazuri. Rezultatele nu sînt nete. În testicul K variază între 7,06—36,9 g‰ şi 3,61—54,13 la animalele martore şi injectate. Se observă variaţii între limite mai mari la animalele tinere faţă de cele adulte, diferenţele fiind de 38,48 şi 14,47 g‰.

h) *În ovar,* K creşte în toate cazurile examinate. Se găseşte K între limitele 10,62—22,60 g‰ la animalele martore şi între 36,83—97,50 g‰ la cele injectate. Variaţiile sînt mai importante la animalele injectate decît la cele martore, diferenţele fiind de 50,52 şi 29,73 g‰.

Rezultatele obţinute arată că pentru K, conţinutul diferitelor organe este următorul, la animalele martore tinere şi adulte: tiroidă 39,35 şi 25,24 g‰, suprarenală 29,50 şi 39,27 g‰, testicul 29,73 g‰ şi ovar 18,57 g‰, (la animalele martore şi injectate, tinere şi adulte), splină 4,88 şi 6,75 g‰, creier 3,75 şi 3,15 g‰, ficat 3,75 şi 3,15 g‰, plămîn 1,44 şi 2,63 g‰.

Aceste rezultate sînt de acord cu cele obţinute anterior de unul dintre noi. Am obţinut variaţii importante la K, mai ales o creştere netă a K în tiroidă şi ovar şi o scădere netă a K în splină.

Unul dintre noi împreună cu G. Werner a obţinut o scădere importantă a potasemiei şi o ridicare a calcemiei şi magneziului prin tratamentul cu epifizhormon la bătrîne.

Benetato şi Ciurdariu au studiat influenţa vîrstei asupra K din ţesuturi.

Caracteristic este că în experienţele noastre, am obţinut în toate cazurile variaţii mult mai importante, oscilaţii cantitative mult mai mari la animalele tinere decît la cele adulte, pentru toate mineralele studiate.

Calciu. Am determinat calciul în organe, după sacrificarea animalelor, după mineralizare-perclorică prin metoda Waard.

Rezultatele obţinute arată că injecţiile cu lizat alcalin de epifiză determină variaţiile calciului în organele studiate la animale tinere şi adulte.

a) *În plămîn,* Ca scade în majoritatea cazurilor examinate (5 din 9) şi creşte în 4 cazuri.

La animalele tinere, variază între limitele 0,238 şi 0,842 g‰ la martori şi 0,126 şi 0,863 g‰ la animalele injectate. Ca variază la animalele adulte între 0,138 şi 0,451 g‰ la martori şi 0,149 şi 0,570 g‰ la animalele injectate.

Se observă la animalele tinere injectate variaţii cantitative mai importante faţă de cele adulte, diferenţele fiind 0,737 şi 0,421 g‰.

b) *În ficat,* Ca creşte în majoritatea cazurilor examinate (6 din 10), scade în 3 cazuri şi rămîne constant într-un singur caz. Ca creşte în general la animalele tinere (5 din 6). Variaţiile Ca la animalele tinere sînt de la 0,093 la 0,287 g‰ la martori, şi 0,096 la 0,513 g‰ la injectate; la animalele adulte, de la 0,125 la 0,370 g‰ la martori şi 0,023 la 0,682 g‰ la injectate. Se observă la animalele adulte injectate variaţii cantitative mai importante ca la cele tinere injectate, diferenţele fiind de 0,659 şi 0,417 g‰.

c) *În creier,* Ca creşte la animalele tinere în majoritatea cazurilor (4 din 5) şi rămîne într-un singur caz.

La animalele adulte, se observă o scădere netă la toate cazurile examinate de la media de 0,336 g‰ la 0,078 g‰.

Ca variază la animalele tinere martore şi injectate între limitele 0,086—0,212 şi 0,147—0,620, şi la animalele adulte între 0,223—0,463 şi 0,070—0,083. Se observă variaţii cantitative mai importante la Ca la animalele tinere injectate, faţă de cele normale, diferenţele fiind de 0,473 şi 0,013 g‰.

d) *În splină,* Ca creşte în 5 şi scade în 5 din 10 cazuri examinate.

Variaţiile la animalele tinere martore şi injectate sînt între limite largi de la 0,138 la 0,501 g‰ şi 0,168 la 0,885 g‰, iar la animalele adulte şi injectate, de la 0,199 la 0,649 g‰ şi 0,117 la 0,350 g‰. Se observă variaţii mai importante la animalele tinere injectate faţă de cele adulte injectate, diferenţele fiind de 0,717 şi 0,233.

e) *În tiroidă,* se observă o creştere a Ca la toate animalele tinere injectate de la valoarea medie de 13,55 g‰ la martori, la 22,71 g‰ la animalele injectate. La animalele adulte, rezultatele nu sînt concludente deoarece Ca la jumătatea cazurilor creşte şi în jumătatea cazurilor scade, sub influenţa epifizhormonului. Ca variază între limitele de 13,32 la 24,19 şi 9,00 la 46,29 la animalele tinere martore şi injectate; Ca variază între 3,10 şi 6,50 g‰ şi 3,64 şi 11,67 g‰ la animalele adulte martore şi injectate. Se observă variaţii cantitative mult mai importante la animalele tinere injectate decît la cele adulte, diferenţele fiind de 37,29 şi 8,03 g‰.

f) *În suprarenală,* în majoritatea cazurilor (7 din 10), Ca scade şi în 3 cazuri creşte. Creşterile sînt mai importante decît scăderile. Scă-

derile se observă la animalele tinere în majoritate (5 din 6). Ca variază între limitele 1,225—5,394 g‰ și 0,446—8,914 g‰ la animalele tinere, martore și injectate; Ca variază între 1,225—3,313 g‰ și 0,626—1,680 g‰ la animalele adulte, martore și injectate. Se observă că variațiile cantitative sînt mai mari la animalele tinere injectate, diferența fiind de 8,468 și 1,054 g‰.

g) *În testicul* cantitatea de Ca scade la toate animalele tinere de la valoarea medie de 0,241 la 0,097 g‰ la animalele martore și injectate. În puținele cazuri examinate, rezultatele sînt nete.

Ca variază la animalele martore între 0,143 și 0,290 g‰ și la animalele injectate, între 0,048 și 0,130 g‰.

Fosforul. Am determinat P total în organe după sacrificarea animalelor și după mineralizarea nitro-perclorică prin metoda colorimetrică Briggs.

Rezultatele obținute arată că injecțiile cu lizat alcalin de epifiză determină variații ale P total în organele studiate, la animalele tinere și adulte.

a) *În plămîn,* P crește în majoritatea cazurilor examinate (7 din 10) și scade în 3 cazuri. În general, se observă o creștere de P la animalele tinere (5 din 6).

Valorile P sînt cuprinse între limitele 3,05—6,37 g‰ și 2,79—9,23 g‰ la animalele tinere, martore și injectate; valorile P sînt cuprinse între 3,60—7,28 și 3,23—4,92 g‰ la animalele adulte, martore și injectate. Se observă în variațiile cantitative ale P, oscilații mai mari la animalele tinere injectate față de adulte, diferențele fiind de 6,44 și 1,69 g‰.

b) *În ficat,* P crește în majoritatea cazurilor examinate (7 din 10) și mai ales la animalele adulte (3 din 4). P variază între limitele mari: între 1,90—5,63 g‰ și 0,78—6,33 g‰ la animalele tinere martore și injectate.

P variază între 3,09—4,27 g‰ și 3,59—6,43 g‰ la animalele adulte, martore și injectate.

Se observă în variațiile cantitative ale P oscilații mai mari la animalele tinere injectate decît la cele adulte, diferența fiind de 5,55 și 2,84 g‰.

c) *În creier,* P scade în majoritatea cazurilor (7 din 10), în 2 cazuri crește și în unul rămîne constant. La majoritatea animalelor tinere (4 din 6), P, scade. Variațiile P sînt cuprinse între 3,13—5,31 g‰ și 0,64—5,03 g‰ la animalele tinere, martore și injectate; între 3,13—5,93 g‰ și 3,14—4,61 g‰ la animalele adulte, martore și injectate. Se observă în variațiile cantitative ale P oscilații mai mari la animalele tinere injectate față de cele adulte, diferențele fiind de 4,39 și 1,47 g‰.

d) *În splină,* P crește în majoritatea cazurilor (6 din 10), scade în 3 cazuri și într-un caz rămîne constant. P variază între limitele 1,66—5,31 g‰ și 0,98—7,36 g‰ la animalele tinere martore și injectate și variază între 3,77—4,90 g‰ și 1,16—6,09 g‰ la animalele adulte, martore și injectate. Se observă în variațiile cantitative ale P oscilații

cantitative mai mari la animalele tinere injectate decît la cele adulte, diferențele fiind de 6,38 și 4,93 g‰.

e) *În tiroidă,* P crește în majoritatea cazurilor examinate (6 din 9) și scade în 3 cazuri. Valorile P variază între 3,01—11,66 g‰ și 3,56—35,71 g‰ la animalele tinere, martore și injectate; între limitele 2,71—8,39 g‰ și 4,21—10,14 g‰ la animalele adulte, martore și injectate. Se observă că variațiile P în tiroidă sînt în limite foarte largi.

În aceste variații se observă salturi cantitative mai mari la animalele tinere decît la cele adulte, diferențele fiind de 32,15 și 5,93 g‰.

f) *În testicul,* P crește în majoritatea cazurilor la animalele injectate (4 din 5) și într-un caz scade. Variațiile P sînt cuprinse între 0,82—1,57 g‰ și 1,48—4,26 g‰ la animalele martore și injectate. Se observă că variațiile cantitative la animalele injectate sînt mai mari decît la cele martore, diferențele fiind 2,78 și 0,75 g‰.

g) *În ovar,* în puținele cazuri examinate, rezultatele nu sînt concludente.

Rezultatele obținute pentru P total arată că conținutul organelor la martori este următorul la animalele tinere și adulte: tiroidă 6,60 și 4,95 g‰, plămîn 4,91 și 4,20 g‰, creier 4,49 și 4,42 g‰, splină 3,31 și 4,31 g‰, ficat 3,72 și 3,72 g‰, testicul 1,24 g‰. Aceste rezultate sînt asemănătoare cu acelea găsite de unii dintre noi în experiențele cu cobai.

În rezumat, pentru a arăta mai clar influența injecțiilor cu lizatul alcalin de epifiză asupra șobolanilor de 2 vîrste diferite, am împărțit rezultatele obținute în 2 categorii:

1. În prima categorie am pus rezultatele nete. Aceste rezultate se pot arăta schematic, cum urmează:

(Am notat lotul de animale tinere cu *T* și de animale adulte cu *A*).

creștere	greutate, (*T*)	lungime, (*T*)	K- tiroidă (*T*) Ovar (*A*)	Ca-tiroidă (*T*)
scădere	apă-tiroidă, (*T*)	K-splină, (*A*)	Ca- Creier (*A*) testicul (*T*)	

Se observă: o creștere netă în *greutate* și *lungime* la animalele tinere; o creștere de K în tiroida animalelor tinere și în *ovarul* animalelor adulte; o creștere de Ca în *tiroida* animalelor tinere.

O creștere a K și Ca concomitentă cu *scăderea apei în tiroidă.*

2. În a doua categorie am pus rezultatele obținute în majoritatea cazurilor (7 din 10).

creștere	Ca-creier, (*T*)	P-plămîn, (*T*)	ficat, (*A*)	tiroidă, (*A*)	testicul (*T* și *A*)
scădere	apă suprarenală, (*T*)	Ca-suprarenală, (*T*)	P-creier (*T*)		

În majoritatea cazurilor se observă: *o creştere a Ca* în creierul animalelor tinere concomitentă cu o *scădere a P total; o creştere a P* în plămîn, *(T)*, ficat *(A)*, tiroidă *(A)* şi testicul *(T* şi *A)*; *o scădere* concomitentă în *suprarenală a apei şi a Ca* la animalele tinere. *O scădere* a greutăţii glandei tiroide.

CONCLUZII

Lizatul alcalin de epifiză influenţează creşterea în lungime şi în greutate la animalele tinere injectate. Aceste rezultate arată acţiunea inhibitorie asupra tiroidei şi vin în sprijinul constatării unui antagonism epifizo-tiroidian. După rezultatele obţinute se vede că există o strînsă corelaţie între extractul de epifiză şi glandele endocrine şi în special tiroide, testiculul, suprarenala.

Relativ la administrarea extractului la cele două vîrste, se observă deosebiri în ceea ce priveşte variaţia apei şi elementelor studiate.

În general, variaţiile cantitative sînt mai mari la animalele tinere decît la cele adulte şi rezultatele sînt mai nete, mai ales în ceea ce priveşte glanda tiroidă.

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (К, Са, Р) В НЕКОТОРЫХ ОРГАНАХ

РЕЗЮМЕ

Парэнтеральное введение щелочного лизата шишковидной железы оказывает влияние на рост в длину и повышение веса тела молодых животных. Эти результаты указывают на тормозящее воздействие эпифизарного экстракта в отношении функции щитовидной железы, что подтверждает наличие эпифизарно-тереоидного антагонизма.

Из полученных авторами результатов вытекает наличие тесных взаимоотиошений между экстрактом шишковидной железы и эндокринными железами, в особенности щитовидиой железой, яичниками, семенниками и надпочечниками.

Что касается введения эпифизарного экстракта двум изучавшимся возрастным группам, следует отметить различия в колебаиии содержания воды и других исследовавшихся элементов.

В основном количественные вариации более выражены у молодых животных, чем у взрослых, а общие результаты проявляются в особенности в отношении щитовидной железы.

L'ACTION DE L'EXTRAIT D'ÉPIPHYSE SUR LA TENEUR EN EAU ET EN SUBSTANCES MINÉRALES (K, CA, P) DE QUELQUES ORGANES

RÉSUMÉ

Le lysat alcalin d'épiphyse, en injections, influence la croissance et l'augmentation pondérale des jeunes animaux. Ces résultats relèvent d'une action inhibitrice de l'extrait d'épiphyse sur la thyroïde, ce qui démontre l'existence d'un antagonisme épiphyse-tyhroïde.

Les résultats obtenus témoignent de l'étroite corrélation qu'il y a entre l'extrait d'épiphyse et les glandes endocrines, et surtout la thyroïde, l'ovaire, le testicule et la surrénale.

En ce qui concerne l'administration de l'extrait, on remarque des différences, aux deux âges observés, dans la variation de l'eau et des autres éléments étudiés.

En général, les variations quantitatives sont plus importantes chez les animaux jeunes que chez les adultes et les résultats, dans leur ensemble, sont plus évidents, notamment en ce qui concerne la glande thyroïde.

BIBLIOGRAFIE

Benetato Gr. et Ciurdariu P., *Influence de l'âge sur la potassémie tissulaire*, C. R. Soc. Biol., 1939, p. 132.

Milcu S. et Pitiş M., *Contribution à l'étude de la circulation thymo-épiphysaire*, Acta endocrinologica, 1943, nr. 9, p. 73.

Milcu S. şi Pitiş M., *Acţiunea epifizei asupra tiroidei*, Acta endocrinologica, 1946. p. 12.

Milcu S. et Pitiş M., *Sur l'existence d'une hormone de croissance dans l'épiphyse*, Bull. Acad. Roum., 1942, nr. 8, p. 230.

Parhon C. I., Milcu S. et Pitiş M., *Sur les corrélations épiphyso-surrénales*. Acta endocrinologica, 1944, nr. 10, p. 3.

Parhon C. I., et Werner G., *La sérocalcémie et le séropotassémie dans leur rapport avec l'espèce et l'âge*, C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX.

Parhon C. I. et Werner G., *Cercetări asupra distribuţiei electrolitelor şi a ionilor în organism, în relaţie cu funcţiile hormonale*, Bull. Acad. Roum., 1944, t. XXVII.

Parhon C. I., Werner G. et Apostol N., *Recherches sur quelques constituants chimiques du sang en relation avec la vieillesse et son traitement endocrinien*, Bull. Acad. Roum., Sect. sci., 1947, t. XXIX.

Parhon C. I., Cahane R. et Mîrza V., *Sur l'influence du système nerveux et des glandes sur la teneur en eau des organes et tissus*, Arch. roum., pathol. exp. et microbiol., 1928, t. II.

Parhon C. I., Cahane M. et Mîrza V., *Influence des glandes endocrines sur la teneur en eau du sang, des organes et des tissus*. Arch. roum. pathol. exp. et microbiol., 1928, t. II.

Parhon C. I., Cahane M. et Mîrza V., *Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux soumis au traitement thyroïdien*, C. R. Soc. Biol., 1926, p. 713.

Parhon C. I. et Kaplan I., *Recherches sur l'action d'un éxtraït surrénal hydrosoluble sur la teneur en eau, K et Ca de quelques organes*, Acad. R.P.R., Bull. Sect. sci., 1948, t. XXX.

ACȚIUNEA EXTRACTULUI EPIFIZAR ASUPRĂ CONȚINUTULUI UNOR GLANDE ENDOCRINE ȘI ORGANE ÎN APĂ ȘI SUBSTANȚE MINERALE LA COBAI *

Studiul epifizei și a rolului ei în organism face de mai mult timp obiectul cercetărilor în institutul nostru.

Noi înșine, într-o lucrare anterioară, ne-am ocupat de modificările chimice ale unor organe sub influența injecțiilor cu extract epifizar, la șobolanul alb, la două vîrste diferite; am semnalat modificările constatate față de martori și deosebirile animalelor tratate, în raport cu vîrsta lor.

În această lucrare, vom expune constatările noastre, din aceleași puncte de vedere, la o specie diferită și anume la cobai, considerat de asemenea la două vîrste diferite.

În lucrarea de față, am studiat acțiunea lizatului alcalin de epifiză, preparat de Ioana Milcu, asupra cobailor de două vîrste: tineri *(T)* și adulți *(A)*.

În experiențele noastre, am injectat opt animale timp de 35 de zile, fiecare animal primind zilnic o fiolă de 1 ml de extract, corespunzînd la 0,10 g de glandă proaspătă.

Animalele au fost cîntărite înainte de a primi tratamentul și după 35 de zile de tratament. Experiențele s-au făcut, paralel, pe opt animale martore.

S-au făcut următoarele determinări: greutatea animalelor, greutatea unor glande endocrine, apa, K, Ca, P și Mg total în: glanda tiroidă, ovare și testicule, suprarenale, plămîn, ficat și creier.

Rezultatele sînt date în tabelele nr. 1—7.

---

* În colaborare cu I. Potop, R. Frucht și E. Rădulescu. Publicat în Bul. șt. Acad. R.P.R., Secț. șt. med., 1951, t. III, nr. 1.



Fosta locuință a academicianului C. I. Parhon la Spitalul Socola din Iași

Tabelul nr. 1

Greutatea animalelor în grame

Nr. crt.	Sexul	Vîrsta	Martore			Injectate		
			Înainte	La sacrificare	Variații	Înainte	La sacrificare	Variații
1	F	A	320	660	+	331	470	+
2	M	A	349	380	+	385	390	+
3	M	A	425	400	—	441	456	+
4	M	A	385	485	+	380	520	+
5	F	T	205	350	+	215	280	+
6	F	T	250	380	+	230	330	+
7	M	T	226	225	=	183	214	+
8	M	T	225	375	+	223	330	+

Tabelul nr. 2

Greutatea glandelor în grame

Nr. crt.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Glandele tiroide		
1	F	A	0,0476	0,0546	+
2	M	A	0,0530	0,0598	+
3	M	A	0,0578	0,0636	+
4	M	A	0,0648	0,0677	+
		Media	0,0558	0,0614	+
5	F	T	0,0432	0,0496	+
6	F	T	0,0152	0,0280	+
7	M	T	0,0399	0,0479	+
8	M	T	0,0230	0,0347	+
		Media	0,0303	0,0400	+
			Ovare și testicule		
1	F	A	0,057	0,0690	+
2	M	A	1,750	3,0070	+
3	M	A	1,684	1,721	+
4	M	A	2,859	2,732	—
5	F	T	0,0399	0,0407	=
6	F	T	0,0096	0,0082	—
7	M	T	0,0456	0,0353	—
8	M	T	1,3998	0,4322	+

Tabelul nr. 2 (continuare)

Nr. crt.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
Suprarenale					
1	F	A	0,363	0,375	+
2	M	A	0.238	0,346	+
3	M	A	0,260	0,264	+
4	M	A	0,202	0,287	+
		Media	0,266	0,343	+
5	F	T	0,1997	0,2528	+
6	F	T	0,1982	0,1558	—
7	M	T	0,1697	0,1986	+
8	M	T	0,1912	0,1839	—
		Media	0,1895	0,1977	+

Tabelul nr. 3

Apa %

Nr.	Sexul	Martori	Injectați	Variații
Glandele tiroide				
1	F	68,0	69,1	+
2	M	75,0	73,2	—
3	M	77,8	72,7	—
4	M	72,0	75,3	+
	Media . . .	73,2	72,5	—
Ovare și testicule				
1	F	75,4	79,3	+
2	M	84,0	86,0	+
3	M	84,5	85,5	+
4	M	83,3	84,1	+
Suprarenale				
1	F	67,3	64,9	—
2	M	68,0	69,2	+
3	M	65,5	64,7	—
4	M	64,0	64,4	=
	Media . . .	66,2	65,8	—

Tabelul nr. 3 (continuare)

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Plămîn		
1	F		79,2	78,0	—
2	M		80,0	78,4	—
3	M		82,2	75,6	—
4	M		78,6	77,6	—
	Media . . .		80,0	77,4	—
			Ficat		
1	F		70,6	72,8	+
2	M		74,0	74,3	=
3	M		73,0	69,3	—
4	M		75,6	71,5	—
	Media . . .		73,3	71,9	—
			Creier		
1	F		79,1	79,0	=
2	M		79,4	79,8	=
3	M		79,5	77,9	—
4	M		79,3	80,6	=
	Media . . .		79,3	79,3	=

Tabelul nr. 4

Potasiu în g%

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Glandele tiroide		
1	F	A	5,50	2,40	—
2	M	A	1,75	1,90	+
3	M	A	1,59	2,85	+
4	M	A	1,96	2,33	+
	Media		2,70	2,37	—
5	F	T	1,352	3,796	+
6	F	T	2,642	1.662	—
7	M	T	2,474	1,987	—
8	M	T	1,609	3,543	+
	Media		2,069	2,747	+

Tabelul nr. 4 (continuare)

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Ovare și testicule		
1	F	A	2,30	2,52	+
2	M	A	2,30	0,22	—
3	M	A	0,29	0,33	+
4	M	A	0,29	0,35	+
5	F	T	2,015	3,240	+
6	F	T	—	5,125	
7	M	T	0,582	3.100	+
8	M	T	0,071	0,176	+
			Suprarenale		
1	F	A	0,69	0,49	—
2	M	A	0,72	0,55	—
3	M	A	0,43	0,72	+
4	M	A	1,00	0,51	—
	Media		0,71	0,567	
5	F	T	0,840	0,618	—
6	F	T	0,510	0,672	+
7	M	T	1,213	0,814	
8	M	T	0,721	0,853	+
	Media		0,821	0,739	—
			Plămîn		
1	F	A	0,49	0,32	—
2	M	A	0,22	0,69	+
3	M	A	0,24	0,29	+
4	M	A	0,19	0,43	+
	Media		0,285	0,432	+
5	F	T	0,374	0,413	+
6	F	T	0,179	0,050	—
7	M	T	0,443	0,242	—
8	M	T	0,393	0,322	—
	Media		0,347	0,257	—

Tabelul nr. 4 (continuare)

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectaţi	Variaţii
			Ficat		
1	F	A	0,23	0,25	+
2	M	A	0,18	0,42	+
3	M	A	0,21	0,26	+
4	M	A	0,15	0,14	=
	Media		0,19	0,27	+
5	F	T	0,429	—	
6	F	T	0,353	0,376	+
7	M	T	0,309	0,363	+
8	M	T	0,292	0,361	+
	Media		0,345	0,366	+
			Creier		
1	F	A	0,17	0,22	+
2	M	A	0,32	0,18	—
3	M	A	0,38	0,22	—
4	M	A	0,28	0,38	+
	Media		0,29	0,25	+
5	F	T	0,357	0,408	+
6	F	T	0,335	0,409	+
7	M	T	0,658	0,433	—
8	M	T	0,349	0,382	+
	Media		0,425	0,408	—

Tabelul nr. 5

Calciu în g %

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectaţi	Variaţii
			Glandele tiroide		
1	F	A	1,740	0,760	—
2	M	A	0,840	0,940	+
3	M	A	0,800	0,680	—
4	M	A	0,880	0,800	--
	Media		1,065	0,795	—

Tabelul nr. 5 (continuare)

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectaţi	Variaţii
5	F	T	0,913	1,729	+
6	F	T	0,879	1,472	+
7	M	T	0,764	1,276	+
8	M	T	0,548	1,831	+
	Media		0,776	1,577	+
			Ovare şi testicule		
1	F	A	0,98	0,910	—
2	M	A	0,042	0,021	—
3	M	A	0,050	0,038	—
4	M	A	0,036	0,040	+
5	F	T	0,674	1,536	+
6	F	T	0,523	2,125	+
7	M	T	0,017	0,172	+
8	M	T	0,031	0,176	+
			Suprarenale		
1	F	A	0,080	0,100	+
2	M	A	0,250	0,170	—
3	M	A	0,170	0,180	+
4	M	A	0,280	0,180	—
	Media		0,195	0,157	—
5	F	T	0,187	0,330	+
6	F	T	0,126	0,229	+
7	M	T	0,415	0,337	—
8	M	T	0,212	0,598	+
	Media		0.235	0,373	+

Tabelul nr. 5

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
		Plămîn			
1	F	A	0,080	0,058	—
2	M	A	0,048	0,090	+
3	M	A	0,043	0,063	+
4	M	A	0,054	0,043	—
		Media ...	0,056	0,063	+
5	F	T	0,057	0,140	+
6	F	T	0,063	0,068	+
7	M	T	0,057	0,140	+
8	M	T	0,104	0,151	+
		Media ...	0,070	0,124	+
		Ficat			
1	F	A	0,029	0,068	+
2	M	A	0,037	0,043	+
3	M	A	0,035	0,043	+
4	M	A	0,038	0,045	+
		Media ...	0,034	0,049	+
5	F	T	0,040	0,079	+
6	F	T	0,034	0,047	+
7	M	T	0,102	0,076	—
8	M	T	0,115	0,071	—
		Media ...	0,072	0,068	—
		Creier			
1	F	A	0,018	0,033	+
2	M	A	0,070	0,026	—
3	M	A	0,080	0,033	—
4	M	A	0,050	0,050	=
		Media ...	0,054	0,035	—
5	F	T	0,030	0,078	+
6	F	T	0,033	0,061	+
7	M	T	0,104	0,151	+
8	M	T	0,032	0,097	+
		Media ...	0,049	0,096	+

Tabelul nr. 6

Fosforul

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Glandele tiroide		
1	F	A	1,46	0,51	—
2	M	A	0,19	1,43	+
3	M	A	0,22	0,25	+
4	M	A	0,17	0,22	+
		Media...	0,51	0,60	+
5	F	T	0,285	0,291	+
6	F	T	0,210	0,770	+
7	M	T	0,166	0,588	+
8	M	T	0,258	0,352	+
		Media...	0,229	0,500	+
			Ovare și testicule		
1	F	A	4,00	1,7	—
2	M	A	0,32	0,36	+
3	M	A	0,33	0,35	+
4	M	A	0,30	0,28	—
		Media...	1,23	0,67	—
5	F	T	1,068	0,662	—
6	F	T	—	0,770	
7	M	T	0,166	0,588	+
8	M	T	0,181	0,229	+
		Media...	0,471	0,562	+
			Suprarenale		
1	F	A	1,49	0,13	—
2	M	A	0,35	3,00	+
3	M	A	0,72	0,07	—
4	M	A	0,05	0,07	+
		Media...	0,65	0,81	+
5	F	T	0,328	0,272	—
6	F	T	0,427	0,770	+
7	M	T	0,186	0,313	+
8	M	T	0,270	0,410	+
		Media...	0,302	0,441	+

Tabelul nr. 7 (continuare)

Nr.	Sexul	Vîrsta	Martori	Injectați	Variații
			Plămîn		
1	F	A	1,09	0,90	—
2	M	A	0,41	1,90	+
3	M	A	0,40	0,39	=
4	M	A	0,43	0,39	—
		Media...	0,58	0,86	+
5	F	T	0,232	0,282	+
6	F	T	0,333	0,320	—
7	M	T	0,729	0,512	—
8	M	T	0,253	0,224	—
		Media...	0,386	0,334	—
			Ficat		
1	F	A	0,22	0,40	+
2	M	A	0,32	1,19	+
3	M	A	0,27	0,35	+
4	M	A	0,40	0,28	—
		Media...	0,302	0,555	+
5	F	T	0,208	0,076	—
6	F	T	0,241	0,283	+
7	M	T	0,144	0,176	+
8	M	T	0,207	0,214	+
		Media...	0,200	0,187	+
			Creier		
1	F	A	0,30	0,79	+
2	M	A	0,45	0,64	+
3	M	A	0,59	0,43	—
4	M	A	0,40	0,42	+
		Media...	0,43	0,57	+
5	F	T	0,236	0,200	—
6	F	T	0,329	0,315	—
7	M	T	3,390	0,307	—
8	M	T	0,183	0,353	+
		Media...	0,284	0,293	+

Tabelul nr. 7

Magneziu g%

Organul	Sexul	Martori	Injectați	Variații
Tiroida	F F M	0,0349 0,0152 0,0284	0,0425 0,0280 0,0369	+ + +
	Media...	0,0261	0,0354	+
Ovare și testicule	F F M M	0,0256 0,0096 0,0010 0,0014	0,0388 0,0082 0,0047 0,0049	+ — + +
Suprarenale	F F M M	0,0063 0,0198 0,0101 0,0067	0,0101 0,0155 0,0096 0,0100	+ — — +
	Media...	0,0107	0,0113	+
Plămîn	F F M	0,0024 0,0024 0,0036	0,0031 0,0032 0,0035	+ + =
	Media...	0,0028	0,0032	+
Ficat	F F	0,0018 0,0012	0,0106 0,0030	+ +

Rezultatele obținute arată următoarele :

1. *Greutatea animalelor* a crescut în majoritatea cazurilor (6 din 8) la martore și la toate animalele injectate, adulte și tinere. Creșterea este de 43% pentru animalele martore și de 16% pentru animalele injectate, adulte.

Pentru animalele tinere, creșterea este de 46% pentru martore și de 35%' pentru cele injectate.

Creșterea în greutate a fost mai mare la animalele martore, adulte sau tinere, decît la animalele injectate. Aceste rezultate sînt contrare cu acele obținute anterior experimentînd pe șobolani la care am găsit o creștere în greutate față de martori.

2. *Greutatea glandelor.* Am studiat greutatea glandelor cu secreție internă la animalele martore și injectate, adulte și tinere.

Greutatea glandelor tiroide a crescut la toate animalele martore şi injectate, adulte şi tinere. Greutatea glandelor variază între limitele: 0,0476 şi 0,0648 g, 0,0546 şi 0,0677 g, pentru animalele adulte martore şi injectate; 0,0152 g, 0,432 g şi 0,496 g pentru animalele tinere martore şi injectate. Creşterile sînt mult mai importante la animalele tinere, decît la cele adulte.

Greutatea ovarelor şi testiculelor variază la animalele injectate, în 50% din cazurile examinate; în special, la animalele tinere, greutatea scade.

Greutatea suprarenalelor creşte, la toate animalele adulte; la animalele tinere, rezultatele nu sînt concludente. Aceste rezultate sînt diferite de cele obţinute cu acelaşi preparat, la şobolan.

Rezultatele diferă deci de cele obţinute anterior de Parhon, Milcu şi Pitiş, care au observat o scădere a suprarenalelor, sub influenţa epifizhormonului la şobolanii bătrîni.

Se vede că la această specie creşterea în greutate este mai puţin importantă la animalele injectate adulte şi tinere, decît la cele martore. Acest rezultat este contrariu de cel obţinut de noi în lucrarea anterioară, pe şobolani. Se observă, încă:

O scădere a greutăţii ovarelor şi testiculelor animalelor tinere; de asemenea, o creştere a greutăţii glandelor suprarenale la animalele adulte injectate, în raport cu cele martore.

3. *Apa* a fost determinată în diferitele organe, după sacrificarea animalelor.

Rezultatele obţinute arată următoarele: la cobaii martori, conţinutul în apă al diferitelor organe merge descrescînd, în următoarea ordine: testicul 83,9%, plămîn 80%, creier 79,3%, tiroidă 73,2%, ficat 73,3% suprarenale 66,2%. Aceste rezultate, puţin diferite în valoare absolută faţă de acele obţinute în experienţele anterioare pe şobolani, păstrează aceeaşi ordine de mărime.

La animalele adulte, în glanda tiroidă, apa scade în majoritatea cazurilor examinate (3 din 4) şi creşte într-un caz. Valoarea apei este în medie de 73,2% la animalele martore şi de 72,5 la animalele injectate; diferenţa de variaţii este neînsemnată.

În ovare şi testicule, la animalele adulte apa creşte în toate cazurile examinate, în medie de la valoarea de 83,9%, pentru animalele martore la 85,2% pentru animalele injectate.

În suprarenale, rezultatele nu sînt concludente.

În plămîn apa scade, în totalitatea cazurilor examinate, de la valoarea medie de 80% pentru animalele martore la valoarea medie de 77,4% pentru animalele injectate.

În ficat, rezultatele nu sînt concludente; iar în creier, nu se observă variaţii sub acţiunea epifizhormonului, mediile fiind aceleaşi, de 79,3% şi pentru animalele martore şi pentru cele injectate, adulte.

4. *Calciu*. În glandele tiroide, cantitatea de Ca variază între limitele de 0,548 g% la 1,748 g% la animalele martore şi 0,680 g% la 1,831

g% la animalele injectate adulte şi tinere. La animalele adulte, Ca scade uşor în majoritatea cazurilor examinate (3 din 4), diferenţa mediilor de variaţii fiind mică, de 0,6. La animalele tinere, Ca scade în toate cazurile din experienţă. Diferenţa este de 0,802. Comparînd aceste rezultate, cu acele obţinute într-o cercetare anterioară pe şobolani, vedem că ele sînt contrarii în ceea ce priveşte animalele adulte injectate.

În ovare şi testicule, variaţiile cantităţii de Ca sînt nete pentru animalele tinere şi injectate. Se observă o creştere de Ca în toate cazurile examinate.

În majoritatea cazurilor examinate (3 din 4), Ca scade la animalele adulte injectate, diferenţa fiind de 0,100.

Se observă că în ce priveşte conţinutul în Ca, la cobai, el este mai important în ovare, decît în testicule.

În suprarenale, cifrele variaţiilor cantităţii de Ca, nu sînt concludente, deşi în majoritatea cazurilor (5 din 8) Ca creşte.

În plămîn, cantitatea de calciu creşte net la animalele tinere injectate; în ce priveşte animalele adulte injectate, rezultatele nu sînt concludente. Diferenţa de creştere, la animalele tinere, este de 0,054. Limitele de variaţii a Ca sînt cuprinse între 0,043 g% şi 0,104 g% pentru animalele martore şi 0,043 g% şi 0,151 g% pentru animalele injectate.

În ficat, cantitatea de Ca creşte în majoritatea cazurilor examinate (6 din 8). Creşterea este netă la animalele adulte injectate, diferenţa variaţiilor fiind de 0,015.

Limitele de variaţii a Ca sînt cuprinse între 0,029 g% şi 0,115 g% la animalele martore adulte şi tinere şi 0,043 g% la 0,079 g% la animalele injectate. Rezultatele obţinute pentru animalele adulte concordă cu cele obţinute anterior la şobolanii adulţi.

În creier, calciul variază între limitele de 0,018 g% şi 0,104 % la animalele martore şi 0,026 g% şi 0,151 g% la animalele injectate.

Variaţiile Ca sînt nete pentru animalele tinere injectate: Ca creşte în toate cazurile din experienţă, diferenţa de variaţii fiind de 0,047. Pentru animalele adulte, variaţiile calciului sînt diferite: în două cazuri scade, în unul rămîne constant şi în unul creşte. Rezultatele obţinute pentru animalele tinere, la cobai, sînt de sens contrar, cu cele obţinute pentru şobolani, la care Ca scade.

5. *Potasiu.* În glandele tiroide, potasiul variază între limitele 1,352 g% şi 5,5% la animalele martore, şi 1,662 g% şi 3,796 g% la animalele injectate.

K creşte în majoritatea cazurilor examinate (5 din 8). Rezultatele variaţiilor potasiului la animalele injectate nu sînt nete pentru cobai, în comparaţie cu cele obţinute pentru şobolani.

În ovare şi testicule, cantitatea de K creşte în majoritatea cazurilor injectate (6 din 7). Conţinutul în K este mult mai mare în ovar decît în testicule, la cobai. Rezultatele sînt comparabile cu acele obţinute anterior pe şobolani.

În suprarenale, K scade în majoritatea cazurilor examinate (5 din 8) și crește în 3 cazuri.

K variază între 0,43 g% la 1,213 g% la animalele adulte și tinere martore, și între 0,49 g% și 0,853 g% la animalele adulte și tinere injectate. Cantitatea de K este mai mică ca la șobolani.

În plămîni, K scade în jumătate din cazurile examinate și crește în celelalte. În majoritatea cazurilor creșterile sînt la animalele adulte și scăderile la animalele tinere. Rezultatele obținute pe șobolani sînt în același sens. Scăderile sînt mai importante decît creșterile.

În ficat, variațiile K sînt concludente. În majoritatea cazurilor crește și într-un caz rămîne constant, la animalele adulte și tinere injectate. Diferența este în medie de 0,04. Limitele de variații a K sînt cuprinse între 0,150 g% și 0,429 g% pentru animalele martore adulte și tinere și 0,14 g% și 0,42 g% pentru animalele injectate.

Rezultatele obținute sînt mai concludente în ficat la cobai, în comparație cu cele obținute la șobolani.

În creier, K crește în majoritatea cazurilor examinate (5 din 8) și scade în 3 cazuri.

Limitele de variații ale K sînt între 0,17 și 0,658 la animalele martore adulte și tinere, și între 0,180 și 0,433 la animalele injectate. Nu se observă diferențe, în ceea ce privește variațiile la animalele adulte și tinere, cum — de exemplu — am obținut în experiențele pe șobolani. Se observă că în creier, diferențele de variații a K sînt mici la animalele injectate față de cele martore.

6. *Fosforul.* În glandele tiroide, P crește în 7 din 8 cazuri. Variațiile P sînt cuprinse între limitele de 0,146 și 0,285 la martori și 0,22 și 1,43 la animalele injectate. Creșterea este netă, diferențele de variații ale P la animalele injectate și martore fiind de 0,181. Rezultatele sînt mai concludente ca acele obținute lucrînd pe șobolani.

În ovare și testicule, rezultatele nu sînt concludente pentru cazurile examinate. Se observă un conținut mai mare de P în ovare ca în testicule.

În suprarenale, cantitatea de P crește în majoritatea cazurilor (5 din 8) și scade în 3 cazuri.

Nu se observă diferențe în ceea ce privește cantitatea de P la cele două vîrste, atît la animalele martori cît și la cele injectate.

În plămîn, cantitatea de P scade în majoritatea cazurilor (la 6 din 8) și crește în 2 cazuri. Variațiile P sînt cuprinse între limitele de 0,232 la 1,09 la animalele martori adulte și tinere și între 0,224 și 1,900 la animalele injectate adulte și tinere. Aceste rezultate sînt contrare față de cele obținute pe șobolani, cînd P crește în majoritatea cazurilor în plămîn sub influența epifizhormonului.

În ficat, P crește în majoritatea cazurilor (6 din 8) și scade în 2 cazuri. Se observă o creștere la majoritatea animalelor tinere injectate.

P variază între limitele de 0,144 g% și 0,400 g% la animalele martore și 0,076 g% și 1,19 g%' la animalele injectate tinere și adulte. Se observă că variațiile P sînt mai mari la animalele adulte injectate față de cele tinere, diferența fiind de 0,25 și de 0,13.

În creier, P scade în jumătate din cazurile examinate și crește în jumătate. Diferențele de variații nu sînt importante. Totuși, sînt mai mari pentru creștere decît pentru scăderi.

Nu se observă diferențe de variații la cele 2 vîrste de animale, cum am obținut în experiențele pe șobolani.

7. *Magneziul.* Am studiat numai la animalele tinere variațiile Mg, sub influența epifizhormonului.

Rezultatele arată o creștere a Mg în glanda tiroidă, diferența fiind de 0,0072.

În ovare și testicule, Mg crește în majoritatea cazurilor la animalele injectate (3 din 4) și scade într-un caz. Diferența de variații în creștere este de 0,0039.

În suprarenale, rezultatele obținute pe puține cazuri nu sînt concludente.

În plămîn, cantitatea de Mg crește sau rămîne constantă. Diferențele de variații sînt minime.

În ficat, am examinat cantitatea de Mg în numai 2 cazuri, în care a crescut.

Pentru a arăta mai clar acțiunea lizatului alcalin de epifiză asupra cobailor de două vîrste diferite, am împărțit rezultatele în două categorii.

1. În prima categorie, am pus rezultatele constante. Schematic, aceste rezultate se pot arăta în felul următor (lotul de animale tinere este notat cu *T*, cele adulte cu *A*).

Creștere: greutatea (*A* și *T*), greutatea glandei tiroide (*A* și *T*), greutatea suprarenalei (*A*), Apa în testicule și ovare, Ca gl. tiroide (*A*), ovare și testicule (*A* și *T*), plămîn (*T*), ficat (*A*), creier (*T*) P gl. tiroide (*A* și *T*), ficat (*T*), K ficat (*T*). Mg. tiroidă (*T*), ficat (*T*).
Scădere: Apa plămîn (*A*).

Se observă : *a)* O creștere a greutății animalelor adulte și tinere ; o creștere a greutății glandelor tiroide la animalele *A* și *T* și a suprarenalelor la animalele *A ;* acestea, concomitent cu o hidratare a ovarelor și a testiculelor.

O creștere a mineralelor, în diferite organe și glande endocrine ; astfel, o creștere de Ca în majoritatea organelor și glandelor examinate, o creștere a P și Mg în tiroidă și ficat, o creștere a K în ficat ; o deshidratare a plămînului animalelor *A*.

b) Nu se observă oscilaţii cantitative mai importante la animalele *T* faţă de cele *A*, cum s-au obţinut în experienţele anterioare pe şobolani.

2. In a doua categorie, am pus rezultatele obţinute în majoritatea cazurilor :

Creştere: Ca suprarenale (*T*), K tiroidă (*A*), ovare şi testicule (*A* şi *T*), plămîn (*A*), ficat (*A* şi *T*), P suprarenale (*T*), ficat (A), Mg ovare şi testicule (*T*), plămîn (*T*).
Scădere: Apa tiroidă (*A*), Ca tiroidă (*A*), ovare şi testicule (*A*), K suprarenale (*A* şi *T*), plămîn (*T*), P plămîn (*A* şi *T*).

Se observă o deshidratare a tiroidei animalelor *A*, în unele organe o creştere a mineralelor iar în altele o scădere. Astfel : *a)* o creştere a Ca în suprarenale, şi o scădere în tiroidă, ovare şi testicule ; o creştere a K în tiroidă, ovare, testicule, plămîn şi ficat, şi o scădere în suprarenale şi plămîn ; o creştere a P în suprarenale şi ficat, şi o scădere în plămîn ; o creştere a Mg în ovare, testicule şi plămîn.

b) Nu se observă variaţii cantitative mai importante la animalele (*T*) faţă de (*A*) ca în experienţele efectuate pe şobolani.

CONCLUZII

Lizatul alcalin de epifiză influenţează creşterea în greutate la cobaii injectaţi. Dar, pe cînd la şobolani se observă o stimulare a creşterii, la cobai am notat dimpotrivă o inhibare a acesteia.

Lizatul alcalin influenţează metabolismul apei şi al substanţelor minerale, şi la această specie studiată. Totuşi variaţiile sînt mai puţin importante în comparaţie cu cele obţinute pe şobolani.

Se observă o influenţă incontestabilă a injecţiilor cu extract de epifiză asupra glandelor endocrine, în special tiroida, suprarenalele, ovarele şi testiculele.

Relativ la administrarea extractului la două vîrste diferite, nu se observă variaţii nete în ceea ce priveşte apa şi elementele studiate, ca la şobolani.

Încă o deosebire, este aceea că oscilaţiile cantitative nu sînt mai mari la animalele tinere decît la cele adulte.

Vedem, dar, că studiind acţiunea lizatului alcalin de epifiză asupra cobaiului şi asupra şobolanului, rezultatele sînt în parte diferite.

Aceste rezultate ar putea ţine de faptul că tiroida este în general mai activă la şobolani şi mai puţin activă la cobai, după cum se vede din examenele histologice ale acestui organ la cele 2 specii.

După rezultatele obţinute pînă acum, pe cele 2 specii şi vîrste, acţiunea extractului de epifiză ar varia cu specia animală în experienţă şi cu vîrsta.

ВЛИЯИИЕ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ И ОРГАИАХ МОРСКИХ СВИНОК

РЕЗЮМЕ

Щелочной лизат шишковидиой железы оказывает влияние на иовышеиие веса тела инъецированных морских свинок. В то время как у крыс отмечается активация роста, у морских свинок, наоборот, наблюдается его торможение.

Щелочной лизат оказывает влияние на водно-солевой обмен и у морских свинок. Однако вариации значительно менее выражены по сравненню с изменениями, наблюдающимися у крыс.

Отмечается явное влияние инъекций эпифизарного экстракта на железы внутренней секреции, в особенности на щитовидную железу, надпочечники, яичники и семенники.

Что касается введения экстракта в два различных возрастных периода, то не удалось отметить явных вариаций в отношеиии воды и минеральных веществ, как это наблюдалось у крыс.

Еще одно отличие заключается в том, что качественные колебания у молодых животных не превышают таковые у взрослых животных.

Таким образом, ири изучении влияния щелочного лизата шишковидной железы на крыс и морских свинок, авторам удалось отметить несколько различные результаты.

Этн результаты могли бы обусловливаться тем фактом, что щитовидная железа вообще более активна у крыс, чем у морских свинок, как это вытекает из гистологическнх нсследований указанного органа у двух видов животных.

На основании полученных до настоящего времени результатов у двух видов животных различных возрастных групп, можно заключить, что влияние эиифизарного экстракта зависит, по-видимому, от вида жнвотного и от его возраста.

L'ACTION DE L'EXTRAIT D'ÉPIPHYSE SUR LA TENEUR EN EAU ET EN SUBSTANCES MINÉRALES DE QUELQUES GLANDES ENDOCRINES ET ORGANES CHEZ LE COBAYE

RÉSUMÉ

Le lysat alcalin d'épiphyse exerce une influence sur l'augmentation pondérale des cobayes traités. Mais, alors qu'on constate une stimulation de la croissance chez le Rat, cette dernière est inhibée chez le Cobaye.

Le lysat alcalin influe sur le métabolisme de l'eau et des substances minérales, chez cette dernière espèce aussi. Cependant, les variations sont moins importantes, comparativement à celles obtenues sur des rats.

On remarque une influence incontestable des injections d'extrait d'épiphyse sur les glandes endocrines, en particulier sur la thyroïde, les surrénales, les ovaires et les testicules.

Lors de l'administration de l'extrait à des cobayes de deux âges différents, on n'a pas constaté de variations nettes en ce qui concerne l'eau et les éléments étudiés, comme chez le Rat.

Une autre différence réside en ce que les oscillations quantitatives ne sont pas plus amples chez les animaux jeunes que chez les adultes.

L'étude de l'action du lysat alcalin d'épiphyse, sur le Cobaye et sur le Rat, a donné des résultats en partie différents.

Ceci pourrait relever du fait que, en général, la thyroïde est plus active chez le Rat et moins active chez le Cobaye, ainsi qu'il ressort des examens histologiques de cet organe, chez les deux espèces.

D'après les résultats obtenus jusqu'ici, sur les deux espèces d'animaux et sur les deux âges, l'action de l'extrait d'épiphyse varierait en fonction de l'espèce et de l'âge.

BIBLIOGRAFIE

C. I. Parhon, Şt.-M. Milcu et M. Pitiş, *Sur les corrélations epiphyso-surrénales*, Acta endocrinologica (Bucureşti), 1944, nr. 1, p. 3.

C. I. Parhon, I. Potop, V. Boeru, E. Rădulescu şi R. Fruchı. *Acţiunea extractului epifizar asupra conţinutului unor organe în apă şi substanţe minerale (K, Ca, P)*. Anal. Acad. R.P.R., Seria: şt. med., 1950, t. II, mem. 22.

C. I. Parhon et G. Werner, *La sérocalcémie et la séropotassémie dans leur rapport avec l'éspèce et l'âge*, C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX.

C. I. Parhon, *Manual de endocrinologie*, vol. I şi II, Iaşi, 1923.

Şt.-M. Milcu et M. Pitiş, *Sur l'existence d'une hormone de croissance dans l'épiphyse*, Bull. Acad. Roum., 1942, nr. 8, p. 230.

ACŢIUNEA EPIFIZEI ASUPRA CARTILAJULUI DE CREŞTERE *

In literatura medicală cunoscută nu am putut găsi nici un fel de afirmaţii sigure cu privire la legăturile dintre epifiză şi dezvoltarea somatică.

Bogata bibliografie consultată ne-a arătat rezultatele deosebite la care au ajuns diverşi cercetători.

Cercetătorii romîni au avut o contribuţie importantă în acest domeniu.

Încă din 1922, Urechia şi Grigoriu au găsit o accentuare a dezvoltării după extirparea epifizei, în timp ce Cristea în 1923, C. I. Parhon, M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu, în 1950, C. I. Parhon şi V. Ionescu tot în 1950, au obţinut o scădere a creşterii, după ablaţia glandei.

După administrarea de extracte epifizare, Parhon şi Werner în 1930, în unele cazuri, şi în special Milcu şi Pitiş în 1942 au obţinut o creştere accentuată pondero-staturală.

Datorită rezultatelor deosebite, obţinute de diverşi autori, nu s-au putut trage concluzii precise asupra rolului jucat de epifiză în dezvoltarea somatică.

Ele s-ar putea explica totuşi prin varietatea speciilor de animale utilizate, prin diversitatea metodelor de preparare a extractelor epifizare, prin durata tratamentelor, ca şi prin tehnicile operatorii întrebuinţate pentru ablaţia epifizei.

Încă din 1942, Milcu şi Pitiş au obţinut o serie de şobolani injectaţi cu un extract epifizar, o marcată creştere a dezvoltării pondero-staturale. asemănătoare celei produse după extractele hipofizare de creştere şi au emis ipoteza unui hormon epifizar de creştere.

Datorită faptului că posedăm o tehnică nouă pentru extirparea epifizei, tehnică foarte avantajoasă, realizată de M. Pitiş, V. Ionescu şi V. Stănescu în cadrul Institutului de endocrinologie în 1950 şi deoarece posedăm şi un extract epifizar activ, ne-am creat premizele necesare reluării importantului studiu al corelaţiei dintre epifiză şi dezvoltarea

* În colaborare cu M. Pitiş şi V. Ionescu. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 1—2, p. 77.

somatică şi ne-am propus să studiem modificările cartilajelor de creştere la animalele epifizectomizate şi la animalele injectate cu extract epifizar.

Într-o lucrare anterioară (1950), doi dintre noi (C. I. Parhon şi V. Ionescu) au arătat modificările survenite pe cartilajele de creştere ale unor şobolani impuberi masculi şi femele, epifizectomizaţi, în sensul unei inhibiţii a cartilajului de creştere la şobolanii epifizectomizaţi faţă de martori puşi în aceleaşi condiţii de experienţă (operaţi, fără ablaţia epifizei) ; ei au ajuns la concluzia că ablaţia epifizei a produs o inhibiţie pînă la stagnare a procesului de osificare encondrală.

Prezentăm în această lucrare studiul cartilajelor de creştere al unor loturi de şobolani şi şoareci impuberi, injectaţi cu extract epifizar, precum şi al unora din animalele din experienţele lui Milcu şi Pitiş din 1942.

Studiul histologic al cartilajelor de creştere s-a făcut şi aici tot pe oasele femur şi tibia, decalcificate în acid tricloracetic şi azotic 5%, incluzate în parafină şi celoidină, colorate cu hematoxilină-eozină.

Animalele au fost injectate cu epifizhormon [1]) preparat în institutul nostru.

Primul lot, compus din 20 de şobolani impuberi, masculi şi femele a primit cîte un ml de extract, zilnic, timp de 30 de zile, după care animalele au fost sacrificate, împreună cu martorii respectivi.

Studiul histologic al cartilajelor de creştere a arătat următoarele imagini :

La injectaţi: banda de cartilaje se prezenta lată de aproximativ 230 μ, cu condrocite numeroase, aşezate în cordoane paralele, regulate, cu celule turtite şi substanţă amorfă puţină.

Banda de rezervă a apărut îngustă, cu cartilajul hialin slab reprezentat.

Zona seriată, bine reprezentată, cu celulele cartilaginoase dispuse în benzi regulate, variind ca număr între 16—24, în medie 18, şi cu substanţă amorfă puţină. Cartilajul hipertrofic prezent, cu celulele dispuse regulat între 4—7 pe şir, în medie 5. În total, 23 de celule. Creşte cu 15%. Zonă de penetraţie normală, ca vascularizaţie în cantitate uşor crescută.

La martori: banda de cartilaj a apărut ceva mai îngustă decît la injectaţi (200 μ), cu condrocite numeroase, dispuse în pachete, dintre care unele aşezate neregulat şi cu substanţă amorfă în cantitate mai mare decît la injectaţi. Banda de cartilaj de rezervă se prezenta ceva mai lată decît la injectaţi şi cu cartilajul hialin, ceva mai numeros. Zona cartilajului seriat se prezenta cu condrocite aşezate în benzi, dintre care unele, cu poziţii neregulate, cu celulele mai puţin turtite, variind ca număr între 12—20, în medie 16 şi cu substanţă amorfă mai multă decît la injectaţi. Zona hipertrofică a apărut cu celulele aşezate neregulat, variind ca număr între 3 şi 6, în medie 4. Totalul celulelor a fost de 20, faţă de 23 la injectaţi.

---

[1]) Extractul de epifiză de bou, izolat în 1940 de Şt.-M. Milcu şi Ioana Milcu, a fost denumit epifizhormon. Extractul utilizat de noi conţine echivalentul extractiv din 0,05 g epifiză proaspătă de bou. Ioana Milcu şi Elena Damian au preparat extractul utilizat.

Tabelul

Animale în experiență	LOTUL I		LOTUL II
	Șobolani		Șoareci
	Injectați	Martori	Injectați
Caractere generale	Bandă de cartilaj în grosime de circa 230 μ. Condrocite numeroase, în fișicuri regulate. Substanță amorfă puțină.	Bandă mai îngustă. Condrocite numeroase în benzi, dintre care unele așezate neregulat și cu substanță amorfă mai multă.	Bandă de cartilaj de cca. 170 μ. Condrocite numeroase. Substanță amorfă puțină.
Cartilajul hialin	Bandă de rezervă îngustă. Cartilaj micșorat ca număr.	Bandă mai groasă. Cartilaj normal.	Prezent-activ. Bandă subțire.
Cartilajul seriat	Benzi paralele regulate cu condrocite turtite, variind ca număr între 16 și 24, în medie 18 și cu substanță amorfă puțină.	Benzi dintre care unele așezate neregulat, condrocite variind între 12 și 20 pe șir, în medie 16, și cu substanță amorfă mai multă.	Benzi neregulate strînse. Număr de condrocite 10—16. În medie 12. Foarte puțină substanță amorfă.
Cartilajul hipertrofic	Benzi regulate cu 4—7 celule pe șir, în medie 5.	Benzi neregulate cu 3—6 celule pe șir în medie 4.	Benzi regulate cu 3—6 celule pe șir, în medie 5.
Cartilajul seriat/hipertrofic	18/5 = 23 celule. Crește cu 15% față de martor.	16/4 — 20 de celule.	12/5=17 celule; crește cu 21,4% față de martor.
Zona de vascularizare	Zonă de penetrație mai întinsă decît la martor. Vascularizație normală.	Zonă de penetrație prezentă, vascularizație normală.	Ușor crescută.
Concluzii	Discretă stimulare pe cartilajul seriat și hipertrofie.	Cartilaj normal. Activ.	Discretă stimulare față de martor.

nr. 1

LOTUL II	LOTUL III	
Şoareci	Şobolani	
Martori	Injectaţi	Martori
Bandă de aceeaşi grosime. Condrocite în număr destul de mare. Substanţă amorfă prezentă.	Bandă de cartilaj lată, condrocite micşorate ca număr, substanţă amorfă în cantitate mare.	Bandă ceva mai îngustă, condrocite în număr şi mai redus decît la injectaţi. Substanţă amorfă în cantitate mare.
Bandă de rezervă destul de groasă. Cartilajul hialin redus.	Bandă groasă, cartilajul hialin redus.	Bandă de rezervă ceva mai groasă, cartilajul hialin aproape dispărut.
Benzi regulate, dese cu condrocite rotunde. Numărul celulelor 8—13 pe şir, în medie 10 şi cu substanţă amorfă prezentă.	Benzi dispuse destul de regulat, cu condrocite variind ca număr între 8 şi 15, în medie 10 şi cu multă substanţă amorfă între benzi.	Benzi dispuse neregulat cu 5—14 celule pe şir, în medie 8. Abundentă substanţă amorfă.
Celule în benzi regulate 3—6 pe şir, în medie 4.	Celule mari, degenerate 3—5 pe şir, în medie 4.	Cartilajul hipertrofic prezent, cu 2—5 celule pe şir, în medie 3.
10/4 = 14 celule.	10/4=14 celule; creşte cu 27,2% faţă de martor.	8/3 = 11 celule.
Zonă de penetraţie, vascularizaţie crescută,	Zonă de penetraţie, lată, cu vascularizaţie normală.	Zonă lată cu vascularizaţie abundentă.
Cartilaj în funcţie normală.	Cartilaj inactiv. Discretă stimulare pe cartilajul seriat şi hipertrofic.	Cartilaj inactiv (animal adult).

Zona de penetraţie cu vascularizaţie normală.

În concluzie, imaginea histologică a cartilajelor la animalele injectate, a arătat o uşoară stimulare a acestui cartilaj, prin prezenţa în număr ceva mai mare a condrocitelor cartilajului seriat şi hipertrofic şi substanţă amorfă mai puţină, faţă de martori.

Al doilea lot, compus din 10 şoareci impuberi, masculi şi femele, a primit de asemenea zilnic cîte 0,2 ml din acelaşi extract epifizar (epifizhormon) timp de 20 de zile, după care timp şoarecii au fost sacrificaţi odată cu martorii respectivi. Imaginile histologice au arătat şi aici deosebiri.

La injectaţi: banda de cartilaj, de aproximativ 170 μ, cu celule cartilaginoase numeroase, aşezate în benzi regulate, strînse, şi cu foarte puţină substanţă amorfă. Banda de rezervă îngustă, cartilajul hialin prezent. Cartilajul seriat, cu condrocite aşezate în benzi regulate dese, variind ca număr între 10 şi 16 celule pe şir, în medie 12, cu celulele turtite şi nucleul mare. Zona hipertrofică prezenta celule mari, degenerate, 3—6 pe şir, în medie 5. Cartilajul seriat hipertrofic = 17 celule. Creşte cu 21,4%. Zonă de vascularizaţie abundentă.

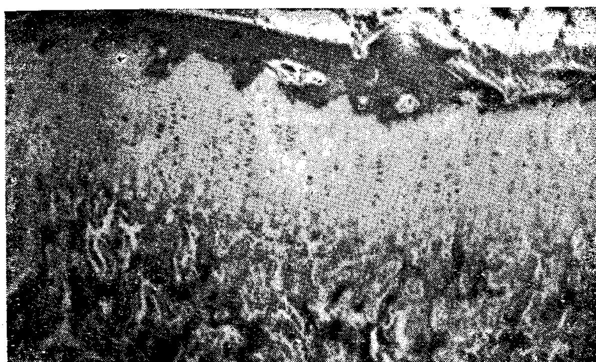
La martori: banda de cartilaj se prezenta cam de aceeaşi grosime ca la injecţii, cu un număr de condrocite uşor scăzut, substanţă amorfă ceva mai multă. Banda de rezervă îngustă, cartilajul hialin prezent. Zona seriată se prezenta cu condrocite în benzi, aşezate regulat, despărţite prin substanţă amorfă, variind ca număr între 8 şi 13, în medie 10, rotunde, cu nucleii hipercromatici. Zona hipertrofică avea celule mari, între 3 şi 6, în medie 4. Cartilaj seriat hipertrofic = 14 celule faţă de 17 la injectaţi. Zone de vascularizaţie normală.

Deci şi aici, cartilajele animalelor injectate au arătat o uşoară stimulare faţă de martorii respectivi, prin prezenţa condrocitelor în număr mai mare şi cu substanţă amorfă mai puţină decît la martori, care de asemenea prezentau un cartilaj de creştere activ.

Ne-am propus de asemenea să studiem cartilajele de creştere la animalele din experienţele anterioare (Şt.-M. Milcu, M. Pitiş, 1942), în care pe un lot de 20 de şobolani impuberi, masculi şi femele, injectaţi cu 1 ml extract epifizar la 2 zile, timp de 5 luni, se obţinuseră modificări evidente staturo-ponderale. Astfel, la injectaţi, creşterea medie staturală a fost de 43,41% faţă de 26,29% la martori, iar creşterea ponderală, de 203,8% la injectaţi, faţă de 103,61% la martori. De asemenea, radiografiile acestor animale arătau o dezvoltare armonică a scheletului, mult mai accentuată la injectaţi decît la martori.

Deoarece animalele deveniseră adulte după 5 luni de tratament, imaginile histologice ale cartilajelor studiate arătau un aspect mai puţin activ, totuşi şi aici s-au găsit deosebiri faţă de martori.

La injectaţi: banda de cartilaj se prezenta lată, cu un număr mai mic de condrocite, mai numeroase totuşi decît la martori, cu substanţă amorfă prezentă în cantitate mare. Banda de rezervă a apărut groasă, cartilajul hialin redus. Cartilajul seriat în benzi dispuse mai regulat decît la martori, cu celule variind ca număr între 8 şi 15 (la animalele nr. 15 şi 19 ajungînd pînă la 20), în medie 10 şi cu substanţă amorfă



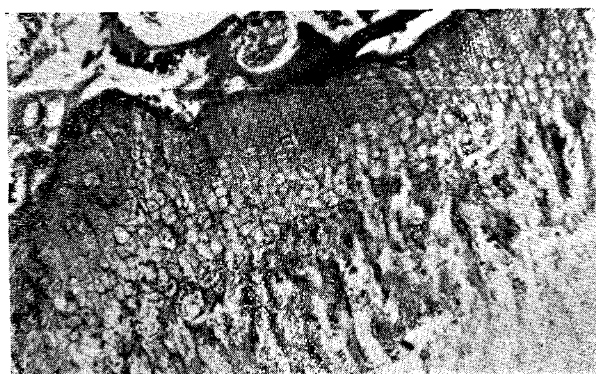


Fig. 1. — Cartilajul de creştere de şobolan (sus) şi şoarece impuber (jos) inj. cu epifizhormon.





Fig. 2. — Cartilajul de creştere la şobolan (sus) şi la şoarecele impuber (jos) martori.

între benzi. Cartilajul hipertrofic cu celule mari, degenerate, 3—5 pe şir, în medie 4. Total 14 celule. Creşte cu 27,2%.

La martori: banda se prezenta ceva mai îngustă, cu condrocite mai puţine şi cu substanţă amorfă mai multă decît la injectaţi. Cartilajul hialin era şi aici redus. Condrocitele din cartilajul seriat erau aşezate în benzi mai neregulate decît la injectaţi, cu abundentă substanţă amorfă între pachete şi variind ca număr între 5 şi 14 (la animalul nr. 26 ajungînd pînă la 26), în medie 8 celule. Cartilajul hipertrofic prezent, cu 2—5 celule pe şir, în medie 3.

Cartilaj seriat hipertrofic = 11 faţă de 14 celule la injectaţi. Vascularizaţia din zona de penetraţie, normală.

Şi aici, lotul animalelor injectate prezintă un număr de condrocite mai mare, bandă de cartilaj mai lată şi substanţă amorfă mai puţină, deci o oarecare stimulare.



În concluzie vedem deci constanta stimulare a cartilajelor de creştere la toate animalele injectate cu extract epifizar.

Acestea au fost datele care ne-au făcut să considerăm epifiza activă în stimularea osificaţiei encondrale. Asupra mecanismului de stimulare, problema rămîne — deschisă. Procesul s-ar putea produce prin releu hipofizar, suprarenală, gonade sau timus, ultimul în special fiind găsit hipertrofiat la lotul ultim de animale.

Avînd în vedere şi faptul că la animalele epifizectomizate se obţinuse o inhibiţie faţă de martorii puşi în aceleaşi condiţii (operaţi), teza susţinută de doi dintre noi (Şt.-M. Milcu şi M. Pitiş), asupra existenţei unui hormon epifizar de creştere, este confirmată. Aplicaţia largă ce o facem în întîrzierile de creştere cu epifizhormon, este pe deplin justificată.

De asemenea anumite forme clinice de nanisme ar putea fi explicate prin disfuncţia glandei.

ВЛИЯНИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭПИФИЗАРНЫЙ ХРЯЩ

РЕЗЮМЕ

Авторы изучали влияние эпифизарного экстракта на соматическое развитие и, главным образом, на окостенение эпифизарных хрящей.

Опыты производились на неполовозрелых крысах и мышах и дали следующие результаты:

У всех инъецированных животных наблюдалась активация эпифизарных хрящей и гипертрофия последних по сравнению с контрольной группой.

При исследовании эпифизарных хрящей у эпифизэктомизированных крыс с задержкой развития авторы пришли к выводу, что шишковидной железе принадлежит несомненная роль в процессе роста. Это подтверждает, по-видимому, гипотезу о наличии эпифизарного гормона роста, выдвинутую академиком Ш. Милку и доцентом Питиш в 1942 году.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Эпифизарный хрящ у неполовозрелой крысы (вверху) и мыши (внизу), инъецированных эпифизарным гормоном.

Рис. 2. — Эпифизарный хрящ у неполовозрелой крысы (вверху) и мыши (внизу), принадлежащих к контрольной группе.

L'ACTION DE L'ÉPIPHYSE SUR LE CARTILAGE DE CROISSANCE

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient l'action de l'extrait d'épiphyse sur le développement somatique et notamment sur les cartilages de croissance.

Les expériences ont porté sur des rats et des souris impubères et ont donné les résultats suivants :

Tous les animaux traités ont présenté, par rapport aux témoins, une stimulation des cartilages de croissance, une hypertrophie.

L'étude des cartilages de croissance des rats épiphysectomisés, dont le développement est inhibé, a permis aux auteurs de conclure que le rôle de l'épiphyse dans la croissance est évident. Ce fait semble confirmer l'hypothèse de l'existence d'une hormone épiphysaire de croissance, hypothèse émise par Milcu et Pitiş en 1942.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Le cartilage de croissance chez le Rat (en haut) et chez la Souris (en bas) impubères ; injections d'épiphysehormone.

Fig. 2. — Le cartilage de croissance chez le Rat (en haut) et chez la Souris (en bas) impubères ; témoins.

STUDII ŞI OBSEVAŢII CLINICE

DESPRE UN CAZ DE MACROGENITOSOMIE PRECOCE CU TERATOM EPIFIZAR *

Epifiza este un organ insuficient studiat şi este departe de a exista un acord unanim asupra funcţiilor sale. Se poate afirma acelaşi lucru şi despre sindroamele epifizare.

De curînd am avut ocazia să studiem, din punct de vedere anatomo-clinic, un caz de macrogenitosomie precoce în legătură cu o tumoare a glandei pineale.

Acest caz a fost pentru noi punctul de plecare a unor serii de cercetări experimentale şi terapeutice, continuate de altminteri şi în prezent.

Socotim că observaţia acestui caz merită să fie publicată.

Vom reaminti apoi, pe scurt, rezultatul cercetărilor, la care ne referеam mai sus şi vom indica ceea ce ni se pare verosimil cu privire la raporturile între manifestările clinice şi lipsa sau excesul funcţional a glandei pineale.

Iată observaţia de care este vorba :

Copilul *H. L.*, de 8 ani, este adus la Clinica endocrinologică pentru diminuarea vederii şi pentru dezvoltarea exagerată a organelor genitale.

Născut în termen. Părinţii săi sînt sănătoşi. Copilul începe să prezinte cefalee, de la vîrsta de 5 ani, simptom care se repetă de mai multe ori. La 6 ani a suferit de parotidită epidemică şi şase luni mai tîrziu de angină difterică.

La vîrsta de 6 ani, mama observă îngroşarea vocii, apariţia părului pubian şi dezvoltarea exagerată a penisului.

Cefaleea şi diminuarea vederii s-au accentuat în mod progresiv, ceea ce a împiedicat activitatea şcolară regulată a bolnavului.

La examenul bolnavului, în clinică, s-a notat cefalee cu localizare fronto-occipitală de intensitate mijlocie, apărînd în mod intermitent şi cedînd la analgezice. In ultimele săptămîni, bolnavul a avut şi vărsături precedate de eforturi şi survenind

* In colaborare cu Şt.-M. Milcu. Publicat în Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1940, nr. 4, p. 84.

dimineaţa sau după mese. In afară de aceasta, bolnavul este, mai ales dimineaţa, somnolent.

Aproximativ de o lună, bolnavul nu mai are scaun regulat. Este constipat avînd scaun la aproximativ 3 zile. Din punct de vedere psihic, este vorba de un bolnav liniştit, aproape indiferent la ce se petrece în jurul său.

Se observă ptoza pleoapei superioare. Pupilele dilatate. Faţa este palidă. Dinţii foarte alteraţi. Nu se observă decît 4 dinţi normali, ceilalţi sînt cariaţi, cu implantaţie defectuoasă, de volum inegal, ceea ce dă ansamblului arcadei dentare un aspect ondulat.

Pe buza superioară se observă cîteva fire de păr, gîtul e lung, cu laringele proeminent şi voluminos, ca a unui adolescent. Cartilajele laringiene sînt dure şi bine reliefate. Toracele de tip infantil, cu omoplaţii depărtaţi şi cu musculatură slab dezvoltată, ţesutul adipos puţin abundent. Cîteva fire de păr, în regiunea presternală. Mameloane de tip masculin. A doua coastă palpabilă. Abdomenul uşor convex, de aspect infantil.

Membrele au scheletul şi muşchii ca cei ai unui tînăr, la începutul pubertăţii Pilozitatea este evidentă.

Forţa musculară mărită, faţă de cea a copiilor de aceeaşi vîrstă. La şcoală inspiră frică colegilor săi prin forţa sa musculară.

Examenul endocrin arată următoarele: tiroida cu volum normal pentru talia bolnavului. Puls 70 pe minut. Metabolism bazal —48%. In ceea ce priveşte paratiroidele, notăm absenţa semnului Chvostek şi în schimb mărirea calcemiei, 0,140%.

Timusul nu este percutabil. Testiculele coborîte în scrot de dimensiunea unei nuci mijlocii, relativ dure la palpare. Prostata palpabilă, nedureroasă. Penisul mare, cu dimensiunile unui organ de adult. Perii pubieni, abundenţi, cu inserţie orizontală. Regiunea perineală fără păr.

Bolnavul, se pare, să nu fi avut erecţii sau poluţii niciodată, nu s-au remarcat la el manifestări erotice.

Vocea, cu timbrul masculin de bariton.

Examenul ocular arată că acuitatea vizuală a ambilor ochi este normală. Uşoară inegalitate pupilară. Reflexul fotomotor diminuat bilateral. Stază pupilară bilaterală, predominant în dreapta.

Nu se observă tulburări viscerale, motorii, ale reflexelor sau ale sensibilităţii, în afară de cele menţionate mai sus.

Şaua turcească apare lărgită şi mai adîncă ca de obicei. In regiunea epifizară se observă o umbră, pe care radiologul o interpretează drept o calcificare (Al. Şfinţescu).

Examenul chimic al sîngelui arată următoarele: Colesterolemie: 163 mg%; calcemie: 14,0 mg%; glicemie: 12,8 mg‰; potasemie: 17,1 mg%. Hemograma: hematii: 4 480 000; leucocite 11 400; din care neutrofile 89,5%; bazofile 0,5%; eozinofile 1,5%; limfocite 7,5%; forme de tranziţie 0,5%; celulele Türck 0,50%.

Seroreacţia lui Richard Biot a arătat hiperfuncţia hipofizei, a testiculului şi a glandelor suprarenale, fără a indica o tulburare epifizară. Hipofuncţie pentru tiroidă.

Eliminarea hormonului gonadotrop hipofizar prin urină este de 40—50 unităţi-şoarece ‰.

Bolnavului i s-a aplicat un tratament radioterapic în regiunea epifizară şi a ieşit din clinică ameliorat, mai ales din punct de vedere al cefaleelor. I s-a prescris de asemenea injecţii de epifizan Richter, o fiolă la 3 zile. A părăsit clinica într-o stare satisfăcătoare.

Dar după aproape 2 luni de la ieşirea sa, fenomenele s-au agravat din nou. Prezenta dureri violente de cap, tulburări oculare cu paralizia privirii în sus. Hemipareză cu semnul Babinski, tulburări ale vederii etc.

În această stare a fost readus la clinică.

A fost încredinţat unui neurochirurg, care a practicat o insuflaţie ventriculară pentru a preciza sediul tumorii. În timpul nopţii bolnavul sucombă, astfel că intervenţia operatorie nu s-a putut face.

Necropsia arată următoarele: calota craniană este subţire cu numeroase zone, avînd dimensiunile unui nasture de haină în care diploia este foarte redusă. Privite prin transparenţă, aceste zone apar ca nişte pete luminoase, care contrastează cu restul calotei. Dura mater se vede la nivelul lor. Pe faţa externă se observă numeroase orificii vasculare punctiforme. Vascularizaţie intensă cu dispoziţie stelată. La baza creierului, impresiunile sînt mai pronunţate ca adîncime sau relief.

Creierul (1270 g) edemaţiat, cu vase foarte mari.

În regiunea pedunculară superioară se observă o tumoare de culoare cenuşiu închis, cu suprafaţă neregulată, dură la palpare dar şi cu regiuni mai moi. Zona posterioară a acestei tumori vine în contact cu tuberculii cvadrigemeni anteriori şi ocupă complet locul de implantare a glandei pineale. Afară de aceasta, tumoarea se înfundă în al VI-lea ventricul, ocupîndu-i cele două treimi posterioare.

De asemenea tumoarea comprimă talamusul a cărui suprafaţă ventriculară se mulează pe forma tumorii. În înălţime, ocupă regiunea respectivă a cavităţii ventriculare, atingînd în ansamblu şi planşeul ventricular.

Pe secţiunea tumorii, s-au găsit regiuni chistice separate, unele de altele, prin zone de ţesuturi dure şi compacte de culoare albă-cenuşie, presărate cu vase. Chiştii lăsau să se scurgă o cantitate mică de lichid.

Hipofiza (0,34 g) nu prezintă modificări de formă şi consistenţă.

Tiroida mai degrabă mică, de consistenţă şi aspect obişnuit, greutate 13 g. Timusul cu doi lobi izolabili, acoperind pericardul. Culoarea este cenuşiu-albastră, cu consistenţă normală; greutate 15 g. Glandele suprarenale mai degrabă mari, de culoare galbenă palidă, amintind pe cea a mîlului, sînt destul de consistente. Zona medulară este evidentă. Greutatea glandei drepte: 7 g stînga: 8 g.

Testiculele au dimensiunile a două nuci mici de consistenţă dură. Greutatea testiculului drept: 12 g, stîng: 15 g. Prostata are de asemenea dimensiunile unei nuci.

Pancreasul (50 g), de consistenţă şi volum normal, de culoare cenuşiu-deschisă.

În plămîni se observă o congestie moderată, cu pete neregulate de aspect bronhopneumonic. Inima (185 g) palidă, moale la palpare. Pete albicioase pe endocard şi aspect de degenerescenţă grasă nu prea pronunţată a miocardului.

Vasele mari, fără nimic deosebit.

Ficatul (825 g) prezintă o supraîncărcare grasă centro-lobulară.

Vezicula biliară plină de bilă.

Splina (130 g) de culoare brună închisă, dură la palpare. Capsula normală. Pe secţiuni, aceeaşi coloraţie închisă.

Rinichii: 95 g dreptul, 100 g stîngul, par să prezinte o supraîncărcare grasă a tubilor. Decorticarea uşoară.

Stomacul şi duodenumul cu un conţinut verzui. Intestinul subţire şi intestinul gros sînt destinse.

Pe față se observă fire de păr pe buza superioară și în regiunea preauriculară. Perii sînt lungi, de aproape un centimetru de culoare brună pe buză și blonzi în regiunea preauriculară.

Pe secțiunea tegumentelor mentoniere, pubiene și cervicale, stratul adipos este redus în raport cu vîrsta. Păr există de asemenea în regiunea sternală, pubiană (inserție orizontală), anală, la subțiori, pe membre. Musculatura abdominală mijlociu dezvoltată. Pe membre ea este bine dezvoltată cu diminuarea țesutului adipos.

Scheletul nu prezintă deformații, afară de cele ale calotei craniene. Din punct de vedere genital, penisul se prezintă ca al unui adult. Scrotul pigmentat.

Examenul microscopic al tumorii arată o constituție interesantă și variabilă după regiunile examinate. Se observă foarte numeroase canale cu lumenul îngust sau altele cu lumen foarte larg, care sînt căptușite, cele mai adeseori cu un singur rînd, de celule, rareori cu două. Aceste celule sînt plate sau cubice în unele canale și sărace în protoplasmă.

Însă în majoritatea acestor formații celulele sînt înalte sau chiar foarte prelungite, nucleul ocupînd regiunea vecină lumenului canalelor, pe cînd cea mai mare parte a corpului celular care privește în afară apare perfect clară pe secțiunile noastre, amintind celulele vegetale sau niște celule limpezi ca apa, descrise în paratiroide. In anumite canale, se constată zona clară îngustă în porțiunea celulară vecină cavității.

Aceste celule clare amintesc pe cele observate în căile aeriene a plămînilor embrionari și este de presupus că au un conținut de glicogen. Din nefericire, fixarea tumorii nu ne-a îngăduit să verificăm această ipoteză care ne pare foarte verosimilă.

În anumite canale, peretele este festonat și prezintă chiar formații papiliforme care se întind în interiorul cavității. Se observă de asemenea canale cu celule rotunjite și destul de voluminoase, bogate în protoplasmă, precum și altele conținînd un coloid palid și vacuolizat sau mari picături de o colorație violacee mai închisă.

În afară de aceste canale se observă grupuri celulare, așezate într-un mod mai mult sau mai puțin regulat și alcătuite uneori din celule mici reduse aproape la nucleul lor, de asemenea foarte mici, și alteori din celule mai voluminoase care amintesc cîte odată celule epifizare, fără a fi autorizați de a afirma o asemenea identificare, sau chiar din celule încă mai mari și clare cu nucleu central.

În anumite regiuni am avut impresia unei continuări a pereților canalelor cu aceste grupe celulare risipite și este locul să ne întrebăm dacă aceste grupe celulare nu derivă din peretele canalelor. Acestea din urmă, ca și grupele celulare sînt înglobate într-o masă fibrilară destul de densă, a cărei natură colagenă nu pare contestabilă. In această masă, se observă pe alocuri, țesut cartilaginos și de asemenea țesut muscular embrionar. Vase ectaziate și hemoragii mari se observă în anumite regiuni ale tumorii. În fine în zonele unde se continuă cu centrii nervoși, am găsit cîteva concreții calcare colorate cu hematoxilină și prezentînd o structură concentrică, care reamintește bobul de amidon. In regiunea sistemului nervos vecină cu neoplazia sau în cea a nucleilor bazali n-am observat alterații demne de reținut.

Hipofiza. Celulele bazofile sînt abundente; în partea posterioară a glandei, se găsesc sub formă de insule sau ca o pînză, amestecate cu eozinofile. Sînt de dimensiuni mici și mijlocii; protoplasma lor este foarte bogată în granulații.

Celulele eozinofile sînt predominante cantitativ, au dimensiuni variabile, protoplasma lor este densă și slab granulată.

Celulele cromofobe sînt aproape absente.

Zona intermediară a hipofizei este foarte bogată în coloid. Se constată numeroşi foliculi de dimensiuni variabile. Celulele acestei regiuni sînt intens bazofile, mai mici decît bazofilele adenohipofizei şi lipsite de granulaţii.

Lobul posterior este foarte bogat în celule. În regiunea centrală şi axială a lobului se găsesc numeroase fibroblaste şi fibre colagene. În aceeaşi regiune se constată şi o abundentă infiltraţie de celule bazofile precum şi insule de coloid.

Tiroida. Coloidul este foarte abundent, foarte bazofil şi dens; se găseşte în foliculi mari sau mici. Celulele tiroidiene sînt plate, în anumiţi foliculi au aspectul endoteliform. Celulele intersiţiale sînt foarte reduse ca număr şi ca volum.

Glanda carotidiană. Celulele clare sînt foarte abundente, pe cînd celulele de tip limfoid sînt în minoritate.

Glanda suprarenală. Zona glomerulară nu prezintă nici o particularitate.

Zona fasciculată, de dimensiuni mijlocii, este reprezentată exclusiv prin spongiocite.

Zona reticulată este egală ca suprafaţă cu zona fasciculată; cordoanele celulare sînt foarte strînse. Protoplasma este turgescentă şi în celulele vecine cu medulara este fin granulată. În partea profundă a reticulatei, se găsesc rare celule pigmentare.

Medulara prezintă dimensiunile obişnuite. Celulele mici au protoplasma foarte densă şi fără granulaţii. Celulele mari au o protoplasmă vacuolară, spongioasă şi fără granulaţii. Se constată preponderenţă de celule mici.

Testiculele. Tubii seminiferi sînt bine dezvoltaţi, au un lumen de dimensiuni variabile şi se constată o descuamare de intensitate mijlocie. Nu se găsesc decît rar spermatozoizi subţiri cu nuclei picnotici.

Spermatogoniile sînt de aspect normal. Spermatocitele au suferit în majoritatea tubilor o degenerescenţă vacuolară, pînă la liză totală. Ţesutul interstiţial este bine dezvoltat. Se găseşte risipit în insule mari şi mijlocii, bogate în celule glandulare şi conjunctive. Ţesutul colagen abundă la periferia insulelor mici interstiţiale şi a tubilor seminiferi.

Timusul cu corpusculii Hassal reduşi ca volum, dar suficient de risipiţi în parenchimul, care nu prezintă nici un semn de degenerescenţă.

Pancreasul exocrin nu prezintă nimic patologic.

Insulele Langerhans sînt abundente; celulele au volumul şi structura normală.

Ficatul. Se constată o congestie moderată în jurul venei centrolobulare. Cordoanele celulare, foarte strînse, sînt alcătuite mai ales din celule mici.



În observaţia noastră este vorba deci de unul din cazurile cele mai caracteristice de sindrom de macrogenitosomie precoce de origine epifizară.

Ca de obicei este vorba de un copil de sex masculin, şi ca în cele mai multe cazuri publicate, sindromul este în raport cu o tumoare a glandei pineale, tumoare de origine teratomatoasă.

Dar neoplazia era destul de voluminoasă şi invadase şi centrii nervoşi.

În acest caz se pune întrebarea, ca de altminteri şi în cele mai multe din cazurile publicate, dacă sindromul observat se datoreşte suprimării funcţiei epifizare sau alteraţiei centrilor nervoşi. Fără a exclude în mod absolut intervenţia acestui din urmă factor, credem că putem afirma că suprimarea funcţiei epifizare a jucat rolul esenţial.

În adevăr în cele mai multe din cazurile relatate şi destul de asemănătoare cu al nostru era vorba de tumori (sarcoame sau teratoame) care au distrus epifiza. Chiar faptul că teratoamele nu sînt singurele neoplazii care determină acest sindrom, infirmă părerea lui Askenazy după care tumoarea ar secreta prin celulele sale o substanţă activă analogă cu cele produse în timpul vieţii embrionare.

Cu Berllinger şi alţi autori, sîntem de părere că sindromul macrogenitosomiei este expresia suprimării, la copil, a funcţiei epifizare. Cercetările experimentale ale lui Foa, Sartescki, Yzava, Clemente au dus la aceleaşi concluzii.

Este adevărat că tumorile chiar destructive ale epifizei nu sînt întovărăşite în toate cazurile de sindromul descris mai sus, iar pe de altă parte se poate totdeauna presupune că sistemul nervos a putut fi interesat în cercetările experimentale cu rezultate pozitive. În ceeace priveşte neoplaziile, este locul mai întîi să remarcăm că, în concepţia mai sus menţionată, adenoamele epifizare nu ar trebui să fie întovărăşite a priori, de sindromul macrogenitosomiei, cu pubertate precoce, ci mai degrabă de un sindrom de ordin opus.

Pe de altă parte, durata bolii, starea generală a bolnavilor, vîrsta, starea probabilă a sistemului endocrin pot explica lipsa sindromului în anumite cazuri de neoplazie distructivă a epifizei.

Rezultatele negative de ordin experimental se pot explica prin durata supravieţuirei, prin specia mai mult sau mai puţin sensibilă asupra căreia s-a făcut experienţa, prin distrugerea incompletă a organului, prin prezenţa unui ţesut accesoriu etc.

În favoarea acestei interpretări pledează experienţele lui Foa, Sartescki, Clemente, Yzava, care au realizat sindromul de care am vorbit, prin extirparea epifizei la animale (păsări, cîini, iepuri), precum şi cele a lui Calvet, Engel, care au obţinut prin grefe de epifiză sau injecţiile cu extract epifizar oprirea dezvoltării glandelor genitale şi uneori şi a creşterii.

Unul din noi (C. I. Parhon), împreună cu G. Werner şi ulterior cu Şt.-M. Milcu, a ajuns la acelaşi rezultat.

Prin injectarea extractului epifizar la răţoi începînd din timpul iernii cînd testiculele prezintă dimensiuni foarte mici şi continuînd injecţiile pînă spre sfîrşitul acestui anotimp, am obţinut o oprire în dezvoltarea testiculelor.

Din acest punct de vedere, organele animalelor injectate prezintă o diferenţă foarte pronunţată faţă de cele ale martorilor.

Am extins cercetările noastre şi la specia umană, unde am constatat că injecţiile cu extract epifizar exercită o acţiune moderatoare foarte accentuată în sindromul hiperfoliculinic. În asemenea cazuri, menoragiile sînt foarte favorabil influenţate şi în aşa grad, încît acest tratament ne pare cel mai bun printre cele cunoscute pînă acum. Mai mulţi ginecologi, care au încercat după noi acest tratament (Nissim, Mavromati, Vintilă, Constantinescu), au ajuns la acelaşi rezultat.

De altminteri, Hoffstater comunicase anterior rezultate bune cu acelaşi tratament în menoragii.

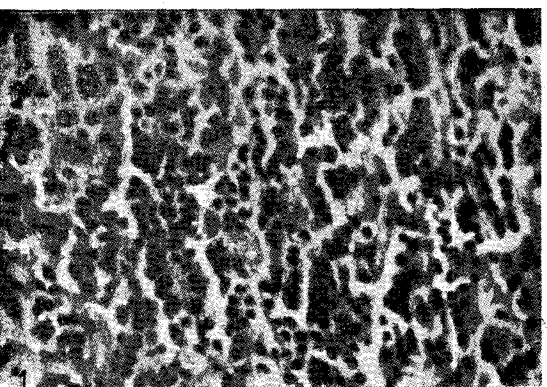
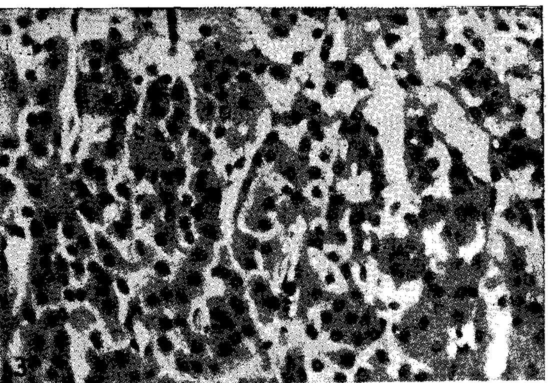
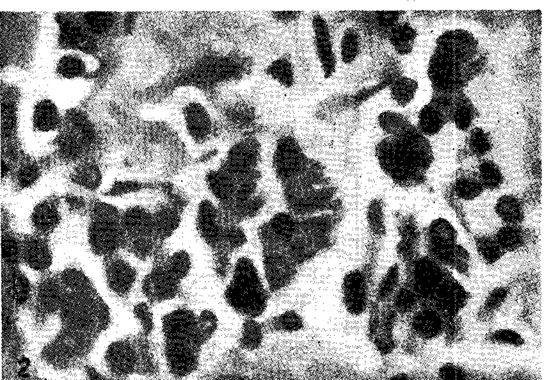
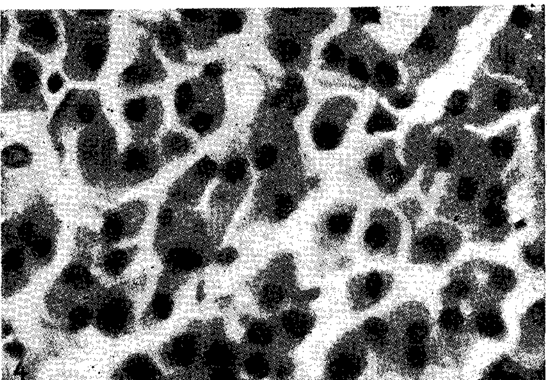
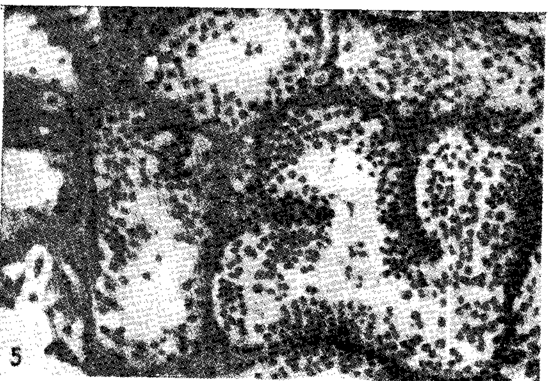
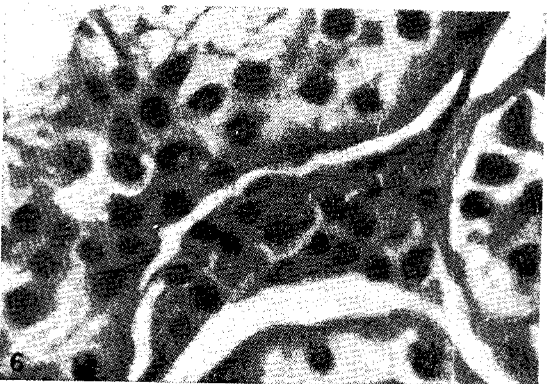





Fig. 1, 2. — Hipofiza anterioară, celule bazofile.
Fig. 3. 4. — Partea profundă a cortexului suprarenal, celule întunecate,







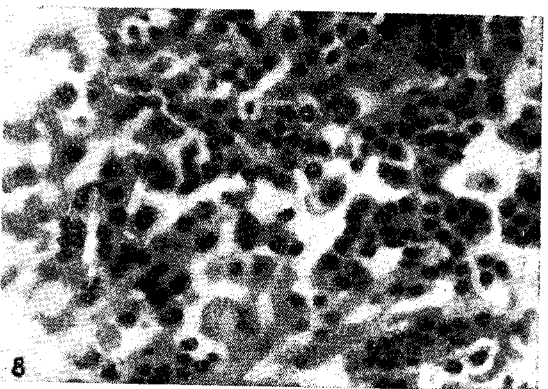


Fig. 5, 6. — Testicul, tuburi seminifere și celule interstițiale (6).
Fig. 7, 8. — Tumoare epifizară; pereții chistului (7) și zona compactă (8).

Ca şi alţi autori, am văzut că tratamentul epifizar poate da foarte bune rezultate la bolnavii cu tulburări psihice, printre care şi anumite cazuri de schizofrenie.

Colaboratorii noştri Ep. Tomorug, I. Simian au făcut comunicări despre asemenea rezultate. După noi, epifiza merită mult mai multă atenţie, decît i s-a acordat pînă azi. De aceea, am socotit că acest caz, observat de noi, precum şi consideraţiile sugerate merită a fi publicate.

СЛУЧАЙ РАННЕЙ МАКРОГЕНИТОСОМИИ, СОПРОВОЖДАВШЕЙСЯ ТЕРАТОМОЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЕЗЮМЕ

Приводится один из наиболее характерных случаев синдрома ранней макрогенитосомии эпифизарного происхождения. Речь идет о 8-летнем мальчике, у которого наблюдалась тератома шишковидной железы. Новообразование было довольно объемистым и прорастало нервные центры.

Авторы считают, что при вышеуказанном синдроме главная роль принадлежит устранению функции шишковидной железы, не отрицая, однако, возможное значение нервных центров. В подтверждение эпифизарного патогенеза синдрома ранней макрогенитосомии приводится ряд собственных исследований, среди которых отмечается задержка в развитии семенников у уток и тормозящая роль гиперфолликулинового синдрома в клинической практике лечения эпифизарным гормоном.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1 и 2. — Передняя доля гипофиза, базофильные клетки.

Рис. 3 и 4. — Глубокий слой надпочечника; затемненные клетки.

Рис. 5 и 6. — Семенник, семявыводящие канальцы и интерстициальные клетки (6).

Рис. 7 и 8. — Опухоль шишковидной железы; стенки кисты (7) и зона уплотнения (8).

À PROPOS D'UN CAS DE MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE AVEC TÉRATOME ÉPIPHYSAIRE

RÉSUMÉ

Un cas des plus caractéristiques de syndrome de macrogénitosomie est présenté dans cet article. Il s'agit d'un enfant âgé de 8 ans, présentant un tératome de l'épiphyse. La néoplasie était assez volumineuse et avait envahi les centres nerveux aussi.

Les auteurs estiment que, dans le déterminisme du syndrome, le rôle principal revient à la suppression de la fonction épiphysaire, sans nier pourtant l'éventuelle importance du fait que les centres nerveux sont également interessés. Ils citent, à l'appui de la thèse de la pathogénie épiphysaire du syndrome de macrogénitosomie, une série de recherches personnelles, parmi lesquelles l'arrêt du développement des testicules du canard ainsi que l'action de frénation du syndrome hyperfolliculinique, obtenue en clinique par le traitement épiphysaire.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1 et 2. — Hypophyse antérieure; cellules basophiles.
Fig. 3 et 4. — La partie profonde du cortex surrénal; cellules sombres.
Fig. 5 et 6. — Testicule; tubes séminifères et cellules interstitielles (6).
Fig. 7 et 8. — Tumeur épiphysaire; parois du kyste (7) et zone compacte (8).

CALCIFICAREA EPIFIZEI ŞI MACROPENIS. DISOCIAŢIE RELATIVĂ ÎN DEZVOLTAREA CARACTERELOR SEXUALE SECUNDARE *

Cazul pe care-l comunicăm ne pare demn de a reţine atenţia, din mai multe puncte de vedere.

În primul rînd este vorba de un adult, care prezintă o dezvoltare exagerată a penisului şi o calcificare a epifizei, vizibilă net pe radiografie.

În afară de aceasta, este vorba de un individ de constituţie astenică, cu un sistem pilos al trunchiului, şi mai ales a feţei, puţin dezvoltat, ceea ce înseamnă că este vorba de un anumit grad de hipoorhitie.

Dar, să relatăm mai întîi observaţia cazului :

I. G., 24 de ani. Tatăl sifilitic. O mătuşă decedată din cauza unei paralizii generale, o soră sănătoasă.

Bolnavul a avut pojar în copilărie şi blenoragie la 21 de ani. A avut aproape în acelaşi timp şi un şancru sifilitic. Reacţia Bordet-Wassermann a fost intens pozitivă, dar un tratament specific a negativat-o.

De la vîrsta de 14 ani, *I. G.* a observat că penisul său are dimensiuni mai mari decît a băieţilor de aceeaşi vîrstă şi de atunci a început să aibă raporturi sexuale. La început, la intervale de 2—3 luni, dar mai tîrziu, către 17—18 ani, aceste raporturi deveniră mai dese şi uneori repetate de 7—8 ori, în cursul aceleiaşi nopţi (dacă spusele lui *I. G.* corespund adevărului). În afară de aceasta, i se întîmpla să aibă raporturi sexuale, mai multe zile consecutiv.

De la vîrsta de 18 ani, penisul nu mai creşte (după spusele bolnavului).

N-ar fi practicat niciodată onania.

Ejacularea este precoce. Raporturile sexuale sînt adeseori repetate, aproape la fiecare 10 minute. Astfel că în interval de 45 min i se întîmplă să ejaculeze de 4 ori.

Din informaţiile culese de la familia sa, inteligenţa nu i-a fost niciodată strălucită. Înţelegea greu şi memoria era slabă.

De doi ani, aceste tulburări s-au accentuat şi a început să aibă cefalee, vîjîituri în urechi, ameţeli.

---

* În colaborare cu Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 6.

A fost internat pentru a i se face o expertiză psihiatrică, deoarece era acuzat de complicitate cu nişte răufăcători.

La examenul obiectiv, se constată că este vorba de un individ cu o constituţie longilină, înălţimea 1,65 m, greutatea 61 kg. Pe tegumentele toracice şi pe coapse se observă patru tatuaje (3 femei, un bărbat). Tegumentele sînt rugoase. Transpiraţia accentuată a extremităţilor. Părul este destul de des. Din contra, sistemul pilos al feţei este puţin abundent. Dacă firele de păr care acoperă buza superioară sînt relativ numeroase, în schimb, pe bărbie, firele de păr lipsesc în regiunea vîrfului şi sînt foarte rare în rest. De asemenea părul de pe faţă este foarte rar cu excepţia ramurii ascendente a maxilarului inferior. Părul este destul de abundent la subţiori. De asemenea şi pe pubis unde are o inserţie de tip masculin, care se prelungeşte pe linia mediană pînă la ombilic. Toracele este aproape lipsit de păr şi pe membrele superioare părul este rar. Este mai abundent pe coapse şi pe gambe, mai ales în regiunile anterioare.

Ţesuturile adipos şi muscular mijlociu dezvoltate.

Examenul radiografic al craniului arată că oasele au aspectul normal, dar că amprentele vaselor turgescente sînt destul de accentuate, mai ales în regiunile parietale. La nivelul care corespunde epifizei se observă o opacitate neomogenă, avînd aproape suprafaţa unui bob de grîu şi reprezentînd desigur o zonă calcificată a pinealei.

Şaua turcească apare cu capacitate redusă şi cu clinoidele posterioare îngroşate.

Circumferinţa craniană 53,3/4 cm. Indicele cefalic 79,41. Fruntea mai mult joasă, 4,5 cm pe linia mediană, 5,5 cm în regiunile laterale, lărgimea 12 cm. Sprîncenele îmbinate. Ochii au luciul accentuat, genele lungi, negre. Distanţa interoculară 3 cm. Nasul ascuţit lung de 3, 3/4 cm, larg de 4 cm. Gura mică. Dinţii destul de apropiaţi cu 8 lipsuri.

Limba destul de mare. Urechile mari, cu lobul aderent.

Gîtul lung şi subţire, cu reliefuri musculare vizibile şi cu cartilajul tiroid proeminent.

Distanţele mastoido-manubrium 21 cm. Circumferinţa gîtului 37,5 cm.

Toracele şi abdomenul de dimensiuni mijlocii, fără alte particularităţi decît cele semnalate cu privire la sistemul pilos. Diametrul biacormial = 32 cm. Diametrul biiliac = 27 cm.

Examenul radiografic al plămînilor arată cîţiva ganglioni opacifiaţi şi accentuarea umbrelor hilare. Nimic patologic cardiac, pulsul 68—72/minut, tensiunea arterială 10/7. Splina nepercutabilă; ficatul în limite normale. Regiunea colecistică sensibilă. Uşoară ptoză a colonului. Nici un fel de tulburări neurologice, în sensul restrîns al cuvîntului. Din punct de vedere psihic este vorba de o stare de debilitate mintală.

Examenul sîngelui din punct de vedere al reacţiei Bordet-Wassermann este negativ. Acelaşi lucru pentru lichidul cefalo-rahidian. Reacţiile Nonne Apelt, Weichbrodi, Guillain-Laroche precum şi datele citologice sînt negative. Hemograma normală, hematii 4 780 000; leucocite 5000. Formula leucocitară: polinucleare neutrofile 55%; bazofile 1%; eozinofile 5%; limfocite 34%, mononucleare mari 5%.

Examenul urinei nu arată nimic important de reţinut.

Din punct de vedere endocrinologic notăm că prolanuria este 5 US‰. Tiroida nu prezintă nimic particular. Metabolism bazal + 7,9%. Semnul Chvostek absent. Nu are parestezii în membre. Timusul nepercutabil. Testiculele de dimensiunile unei nuci, dreptul puţin mai mare decît stîngul.

Lungimea penisului, în repaus 12,5 cm. Circumferinţa la mijloc 11,75 cm.

Eliminarea hormonului sexual masculin 10 US.

În ce mod trebuie să interpretăm constatările făcute în acest caz?

Mai întîi, există o legătură între macropenisul și calcificarea epifizei?

Din observațiile făcute de Marburg, Pellizzi etc. cunoaștem sindromul macrogenitosomiei precoce, care apare la copii atinși de tumori (mai ales sarcoame și teratoame), a glandei pineale.

În cazul nostru nu există o tumoare intracraniană, iar bolnavul are 24 de ani. Cu toate acestea, hipertrofia penisului ar fi început la 14 ani și organul ar fi atins la 18 ani dimensiunile actuale.

Dar trebuie să ne întrebăm dacă această hipertrofie este în legătură cu epifiza?

Aceasta ni se pare extrem de verosimil, căci nu cunoaștem cu certitudine decît hipertrofia peniană în legătură cu alterările epifizare și bolnavul nostru prezintă, pe de altă parte o calcificare a epifizei.

S-ar putea obiecta, este drept, că o calcificare a acestui organ este un fenomen banal și foarte obișnuit.

Dar această frecvență nu merge paralel cu lipsa de fenomene clinice. Printre alți autori, Cignolini a insistat asupra prezenței unor semne de insuficiență genitală la indivizi cu calcificarea epifizei. După părerea noastră, în asemenea împrejurări, această glandă este hiperfuncțională.

În cazul nostru, aceeași alterație, poate mai accentuată, sau pe un organ mai puțin activ, a realizat, credem noi, un sindrom opus hipofuncțional.

O altă constatare, demnă de interes în cazul nostru, este următoarea:

Sistemul păros al feței și al corpului este puțin dezvoltat, ceea ce pare să indice un anumit grad de insuficiență de secreție endocrină a testiculului.

Este posibil ca dezvoltarea tractului genital masculin și a sistemului păros de pe corp și de pe față să nu fie sub dependența aceluiași hormon orhitic sau ca dezvoltarea penisului să depindă și de alți factori. Ne întrebăm pe ce cale epifiza acționează în acest sens.

S-ar putea crede că este vorba de o acțiune inhibitoare, asupra secreției sau acțiunii hormonului gonadotrop al hipofizei. Dar nici lucrul acesta nu este demonstrat.

Nu este exclusă nici intervenția directă a epifizei asupra organelor genitale sau asupra unui centru nervos, care influențează dezvoltarea acestora din urmă.

Se ridică aici o întreagă serie de probleme.

Vom reaminti că disociația de care am vorbit a fost observată de unul din noi și într-un alt caz de macropenis la un adult, atins și de tuberculoză pulmonară. Însă în acest caz n-am putut obține o radiografie a regiunii epifizare.

Să adăugăm în fine că bolnavul este un debil mintal. Această debilitate are vreo legătură cu epifiza?

Este imposibil să răspundem precis la această întrebare. Ne putem gîndi la posibilitatea unui proces meningo-encefalitic al copilăriei, care în același timp ar fi atins epifiza.

Dar nu avem nici un motiv valabil să admitem că un asemenea proces s-a produs într-adevăr. Pe de altă parte, putem admite că o insuficienţă epifizară, care datează din copilărie, a influenţat dezvoltarea psihică şi din acest punct de vedere, trebuie amintit, că anumiţi autori susţin că au obţinut rezultate bune în tratamentul debilităţii mintale, a schizofreniei etc. cu extracte epifizare.

Rolul acestui organ în dezvoltarea inteligenţei, rămîne cu toate acestea de discutat.

ОБЫЗВЕСТВЛЕНИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДИССОЦИАЦИЯ В РАЗВИТИИ ВТОРИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ

РЕЗЮМЕ

Приводится случай 24-летиего больного, страдающего слабоумием, у которого наблюдалось увеличеиие размеров полового члена, сопровождавшееся рентгенологически выявленным обызвествлением шишковидиой железы. Следует отметить слабое развитие оволосения лица и туловища, что указывает, по-видимому, на известную степень тестикулярной недостаточности. Автор считает, что существует причинное взаимоотношение между изменением шишковидной железы и увеличеннем размеров полового члена. Высказываются гипотезы об отиосительной диссоциации в развитии вторичных половых признаков и о взаимоотношеиии между измеиением шишковидной железы и слабоумием.

CALCIFICATION DE L'ÉPIPHYSE ET MACROPÉNIS. DISSOCIATION RELATIVE DES CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

RÉSUMÉ

L'auteur présente l'observation d'un jeune homme de 24 ans, débile mental, présentant un macropénis associé à une calcification de l'épiphyse, radiologiquement visible. Il faut également remarquer que le système pileux du visage et du tronc était peu développé, ce qui semble indiquer un certain degré d'insuffisance orchitique. L'auteur est d'avis qu'il y a un rapport de cause à effet entre l'altération épiphysaire et le macropénis. Des hypothèses sont émises sur l'aspect de dissociation relative des caractères sexuels secondaires et sur le rapport qu'il y a entre l'altération épiphysaire et la débilité mentale.

CREŞTEREA PONDERALĂ SUB INFLUENŢA UNUI EXTRACT EPIFIZAR (EPIFIZHORMONUL) *

Din lucrările lui Marburg ştim că obezitatea poate figura printre manifestările legate de anumite neoplazii epifizare.

Acest autor vorbeşte despre obezitate cerebrală, dar el emite în acelaşi timp ipoteza că această formă de obezitate ar putea fi dependentă de o hiperfuncţie a epifizei.

De atunci, alte fapte au venit să confirme această noţiune de obezitate epifizară.

Astfel, Hemora a observat hipertrofia parenchimatoasă a epifizei la obezi, iar Marburg a observat îngrăşarea după administrarea de extract epifizar. V. Noorden a recomandat acelaşi tratament contra slăbirii. Cercetările experimentale ale lui Pratt, Mc. Cord, C. I. Parhon, şi G. Werner, la păsări, vorbesc în acelaşi sens.

Anumite tumori ale glandei pineale sînt însoţite de obezitate. Astfel în cazul lui Luce (teratom al epifizei) la o fetiţă de 9 ani s-a găsit o adipozitate marcată ; de asemenea, într-un caz de gliom al aceluiaşi organ, la un băiat de 10 ani, studiat de Raymond şi Claude. Într-un caz a lui Zondek (diagnosticat numai clinic) se observă de asemenea obezitate.

Obezitatea, în cursul adenoamelor epifizei; a fost observată de Engel, Maller, Coats, Dady, Falkoon, König, Noth, Nagel la adulţi şi de Marburg, Bayley şi Jileffe la copii.

În cazul lui Derman şi Kolperlwebsch, era vorba de o femeie (30 de ani) cu neurogliom al epifizei, semne de tumoare ovariană, un sindrom de tip adipozo-genital şi o hipertrofie a lobului drept tiroidian. Boala s-a manifestat în timpul unei sarcini pentru a retroceda după naştere şi a revenit în cursul unei noi gestaţii. Tumoarea interesa partea anterioară a organului şi era în strînsă legătură cu creierul.

---

* În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1940, nr. 5—6.

Cu Falta trebuie admis răsunetul acestor tumori asupra regiunii talamice.

Oricum ar fi, acest răsunet nu pare a fi constant; sînt de menționat în acest sens două observații făcute de Kup, în care greutatea epifizei la două femei obeze era respectiv de 0,51 și 0,50 g (în loc de 0,157 g, în medie, după Uemura). Glandele erau constituite din parenchim normal. Era vorba deci de o hipertrofie simplă a epifizei desigur cu hiperfuncție. Vîrsta respectivă a acestor bolnavi era de 47 și 48 de ani. O compresiune importantă, exercitată în aceste două cazuri de epifiză, nu părea deloc verosimilă.

Orlandi a observat un copil foarte adipos (17 kg. la 11 luni), la care metamorfoza obișnuită a epifizei nu avusese loc. Zonele întunecate predominau cu mult asupra zonelor clare.

În cazul pinealomului observat de Horrax și Bayley, bolnavul a cîștigat 18 kg în cursul unui an. Obezitatea exista de asemenea în cazul lui Loewenthal, de pinealom malign, la un bărbat de 20 de ani, caz căruia Engel îi opune pe acela de cașexie observat de Hempel, în care era vorba de un cancer care distrugea epifiza.

Dar, toate cazurile de „pinealom" nu sînt întovărășite, în mod obligatoriu, de obezitate. În unele din aceste cazuri ne putem gîndi la alterații a altor glande endocrine sau chiar a unor centrii nervoși.

Astfel în cazul lui Josephson, tabloul clinic era acela al cașexiei hipofizare. Era vorba de un pinealom, dar se constata în plus, scleroza hipofizei, a suprarenalelor și a paratiroidelor, precum și atrofia testiculelor și a prostatei.

În observația făcută de Alajouanine, Horneț și Thurel, bolnavul sucombase de asemenea în cașexie. Era vorba de un caz de pinealom cu metastaze multiple în sistemul nervos, mai ales în peretele ventriculilor, și una în tija hipofizară.

Aceste alterații extra-epifizare au putut, prin localizarea lor, să ducă la starea cașectică, cu toate că și alte interpretări sînt de asemenea posibile.

Trebuie să apropiem de această observație, pe cea relatată de Berblinger, carcinom metastic al pinealei, cu slăbire considerabilă. Este de reținut că, în acest caz, se constata și degenerarea tubilor seminiferi testiculari. În cazul lui Alajouanine, Horneț și Thurel, nu se vorbește nimic de glandele endocrine și în special de testicule.

Putem să considerăm ca și Pende că anumite modificări cantitative pot determina obezitatea și altele, cașexia. Pende admite că anumite insuficiențe endocrine determină primul sindrom, pe cînd anihilarea totală a funcției are ca rezultat al doilea. Putem raționa în același mod și pentru hiperactivitate.

De altfel, este posibil ca epifiza să secrete mai mulți hormoni și că sensul activității lor să nu meargă totdeauna, paralel, mai ales în cazuri patologice.

În acest mod, s-ar putea interpreta cazurile, în care sindromul macrogenitosomiei coexistă cu adipozitate (Oesterreich și Havek, Frankl, Hochwart).

La rîndul nostru, am fost izbiţi de creşterea ponderală, observată de noi, la bolnavii trataţi, în clinica noastră, cu un extras alcalin dezalbuminizat de epifiză, preparat după tehnica unuia din noi (Milcu).

Tabloul ce urmează rezumă totalul observaţiilor noastre asupra a 16 cazuri.

Rezultă din observaţiile noastre că mărirea greutăţii este un fenomen aproape constant în cursul tratamentului epifizar.

O singură bolnavă, printre cele 16 cazuri, a făcut excepţie. Dar era vorba de o bolnavă care delira şi care se hrănea prost, tocmai din cauza delirului.

Creşterea ponderală a fost foarte importantă în anumite cazuri şi a continuat după suspendarea tratamentului.

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЕСА ТЕЛА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА (ЭПИФИЗАРНОГО ГОРМОНА)

РЕЗЮМЕ

В этой работе обсуждаются наблюдения над 16 больными, подвергнутыми леченню экстрактом шишковидной железы.

Из этих наблюдений вытекает, что увеличение веса тела является почти закономерным феноменом при эпифизарном лечении.

Лишь одна больная составляла исключение; но в данном случае следует отметить недостаточиое питание пациеитки, вследствие делируозного синдрома.

Увеличение веса тела было довольно значительным в некоторых случаях (6—10 кг) и продолжалось даже после прекращения лечения.

AUGMENTATION PONDÉRALE SOUS L'INFLUENCE D'UN EXTRAIT D'ÉPIPHYSE (ÉPIPHYSEHORMONE)

RÉSUMÉ

Dans cet article, on discute les observations de 16 malades, traités par un extrait d'épiphyse.

De ces observations il résulte que l'augmentation du poids est un phénomène presque constant au cours du traitement épiphysaire.

Une seule malade a fait exception ; mais elle prenait peu de nourriture, à cause du délire.

Dans certains cas, l'augmentation pondérale a été très importante (6—10 kg) et a continué même après la suppression du traitement.

Nr.	Nume	Vîrsta ani	Diagnostic	Numărul injecțiilor cu epifizhormon	Talia (m)
1	*A.S.*	21	Schizofrenie	32 inj. 10 cg pe zi	1,62
2	*N.P.*	18	Sindrom schizofrenic	31 inj., 10 cg pe zi	1,56
3	*L.D.*	26	Excitație maniacală (I acces)	50 inj. 10 cg pe zi	1,60
4	*B.L.*	31	Excitație maniacală (II acces)	22 inj. 10 cg pe zi	1,63
5	*G.D.*	16	Catatonie. Schizofrenie.	42 inj. 10 cg pe zi	1,55
6	*E.P.*	37	Psihoză periodică Wischzustand)	41 inj. 10 cg pe zi	1,54
7	*E.S.*	38	P. G. (Halucinații auditive și vizuale) (II intern)	25 inj. 10 cg pe zi	1,68
8	*E.W.*	26	Confuzie mintală	14 inj. 10 cg pe zi	1,63
9	*M.M.*	24	Oligofrenie	18 inj. 10 cg pe zi	1,53
10	*E.P.*	23	Schizofrenie	42 inj. 10 cg pe zi	1,58
11	*E.D.*	18	Sindrom schizofrenic	20 inj. 10 cg pe zi	1,44
12	*V.C.*	17	Schizofrenie	42 inj. 10 cg pe zi	1,55
13	*G.G.*	30	Schizofrenie (formă paranoidă)	51 inj. 10 cg pe zi	1,59
14	*S.Al.*	28	Psihoză maniaco-depresivă	27 inj. 10 cg pe zi	1,55
15	*A.E.*	36	Schizofrenie	12 inj. 10 cg pe zi	1,38
16	*C.N.*	36	Excitație maniacală (Hipersexualitate)	30 inj. 10 cg pe zi	1,86

Greutatea înainte de tratament	Greutatea după tratament	Durată (zile)	Creşterea ponderală (kg)	Observaţii
56	62,500	43	+ 6,500	—
36,900	41,800	40	+ 4,900	—
54	56,800	58	+ 2,800	—
64,700	66,300	37	+ 1,600	—
48,800	58,700	73	+ 9,900	Bolnavul ieşi din clinică la 24.I.1940, pentru a continua tratamentul acasă. Îngrăşarea continuă şi după tratament. Greutate finală 60,200, la 25 aprilie
52,400	57,200	75	+ 4,800	—
59,300	63	43	+ 3,700	Tratament cu epifizhormon după malarioterapie. Bolnava a urmat în acelaşi timp, un tratament cu neosalvarsan
48	49	25	+ 1	Bolnavul mănîncă puţin
48,400	50,500	22	+ 2,100	Se hrăneşte insuficient
47	47,800	50	+ 0,800	—
39	41,200	33	+ 2,200	—
45,100	45,300	58	+ 0,200	Bolnava refuză să mănînce
55	53	88	— 2	Bolnava refuză să mănînce pentru păstrarea siluetei
52,600	54	23	+ 1,400	—
34	34,800	22	+ 0,800	Bolnavul continuă tratamentul
88	91	43	+ 3	Bolnavul continuă tratamentul

PATOLOGIA DE CORELAȚIE

DESPRE CORELAȚIILE EPIFIZO-SUPRARENALE *

Intr-un articol general, privind, din punct de vedere endocrinologic, fiziologia și patologia epifizei, unul dintre noi [1]) a reamintit, printre alte fapte, o observație a lui Kup, privind un caz de senescență precoce, asociată cu un chist al epifizei.

Plecînd de la această constatare, autorul citat ridică problema dacă epifiza reprezintă numai un frenator al pubertății și un organ moderator al funcției glandelor sexuale în genere, sau dacă mai degrabă, nu este un factor de încetinire a desfășurării etapelor vieții, a căror durată o mărește, și deci ar înlătura bătrînețea și ar crește longevitatea.

Din acest punct de vedere, ni s-a părut interesant să studiem acțiunea unui extract epifizar (epifizhormonul) asupra șobolanilor bătrîni.

Rezultatul cercetărilor noastre pare să susțină această ipoteză.

Ne propunem de a prezenta ulterior rezultatul acestor cercetări.

Insă, cu ocazia cercetărilor de care am vorbit mai sus, am făcut o constatare, care mi s-a părut foarte interesantă, prin ea însăși:

In timp ce, la animalele injectate, cele mai multe din organe au avut o greutate mai mare, tractul genital, tiroida și suprarenalele s-au comportat în mod diferit.

Nu vom insista în cele ce urmează asupra comportării glandelor genitale.

In ceea ce privește tiroida, Șt.-M. Milcu și M. Pitiș au constatat, în lucrări anterioare, că tratamentul epifizar determină modificări structurale, în sensul unei hiperfuncții, de asemenea Ep. Tomorug afirmă că a obținut ameliorări în diferite cazuri de boală Basedow tratate cu extract de epifiză.

Ne rămîne deci să vorbim, cum de altfel o arată și titlul comunicării noastre, de glandele suprarenale.

---

* In colaborare cu Șt.-M. Milcu și M. Pitiș. Publicat în Acta endocrinologica, 1944, vol. 10, nr. 1—2.

[1]) C. I. Parhon, Academia de medicină romînă, mai 1943.

Cercetările noastre au fost făcute pe 8 şobolani bătrîni, castraţi şi de sex feminin şi pe un număr egal de animale bătrîne, de aceeaşi specie, de sex masculin şi care îşi păstraseră glandele genitale.

Patru femele (castrate) şi patru masculi au fost supuşi unui tratament de injecţii cu epifizhormon, cîte 1 ml la două zile.

Celelalte patru femele şi ceilalţi patru masculi au servit drept martori.

Una din cele patru femele castrate, martore, a murit în prima săptămînă. Celelalte trei au murit în a doua şi a treia săptămînă.

Cele patru femele castrate şi injectate au fost sacrificate după 1 lună de tratament. Greutatea lor se mărise cu 30 pînă la 55 g, pe cînd greutatea celor neinjectate scăzuse cu 12—20 g.

Cît priveşte pe şobolanii intacţi, cei patru martori au murit în prima lună, pe cînd toţi cei injectaţi au supravieţuit şi au fost sacrificaţi după trei luni de tratament. Aceste animale au cîştigat de asemenea în greutate, pe cînd greutatea martorilor a scăzut.

Dăm acum greutatea glandelor suprarenale a femelelor castrate injectate şi neinjectate, precum şi a masculilor respectivi. Amintim că, pentru motive asupra cărora nu e locul să ne oprim, un martor de fiecare serie n-a putut fi examinat din punct de vedere anatomo-patologic. La femelele supuse tratamentului greutatea suprarenalelor a oscilat între 48,8 şi 52,4 mg, media fiind de 51,4 mg. La martori, aceleaşi valori au oscilat între 63,2 şi 69,2 mg cu o medie de 65,6 mg.

Rezultă o diferenţă în minus de 14,2 mg la animalele injectate.

Suprarenalele femelelor injectate	Suprarenalele femelelor martore	Suprarenalele masculilor injectaţi	Suprarenalele masculilor martori
51,1 mg	64,4 mg	42,0 mg	68,8 mg
50,4 „	69,2 „	37,8 „	80,2 „
52,4 „	63,2 „	44,2 „	82,4 „
48,8 „	—	34,2 „	—

La masculii trataţi, greutatea suprarenalelor a oscilat între 34,2 şi 44,2 mg, media fiind de 39,5 mg. La martorii respectivi, greutatea aceloraşi organe a oscilat între 68,8 mg şi 82,4 mg, media fiind de 77,1 mg. O diferenţă deci în minus de 37,6 mg. la cei injectaţi.

Dacă raportăm greutatea suprarenalelor la greutatea corpului, constatăm:

Femele injectate	Femele martore	Masculi injectaţi	Masculi martori
21,22%	39,75%	20%	34,76 %
30,55%	39,54%	13,74%	28,64%
29,11%	31,6%	16,68%	31,59%
24,40%	—	13,36%	—

Animalele injectate prezintă respectiv o diferenţă medie în minus de 10,64% şi de 15,75% faţă de martori.

Încă un fapt ce reiese din examinarea tablourilor precedente: valoarea la sută este superioară la femelele injectate sau neinjectate, faţă de masculii respectivi.

Este foarte verosimil că acest fapt este în legătură cu castrarea acestor femele şi se ştie din cercetările lui Feodosieff că ablaţia ovarelor determină hipertrofia glandelor suprarenale.

Examenul microscopic, care va trebui încă adîncit ne-a furnizat pînă acum următoarele date:

În substanţa corticală, spongiocitoza cea mai însemnată se găseşte la martori, atît la femelele castrate cît şi la masculi.

Volumul medularei pare să predomine de asemenea şi la martori, precum şi vascularizarea acestei zone. Dar sînt variaţii de la caz la caz şi variaţii legate de nivelul unde secţiunea a interesat organul.

Structura medularei diferă de asemenea după cum este vorba de martori sau de injectaţi. La primii, corpul celular este mai puţin bine delimitat, mai retractat şi în general dă impresia că numărul celulelor şi al nucleilor predomină la injectaţi, a căror medulară are în general o structură de tip compact şi o vascularizaţie de obicei puţin accentuată.

Dezvoltarea cea mai considerabilă a corticalei se găseşte la femelele castrate şi neinjectate; pe de altă parte, în studiul microscopic al glandelor, la animalele injectate şi la martori, trebuie ţinut seama de faptul că cele dintîi au fost sacrificate, pe cînd cei din urmă au sucombat spontan.

Din constatările noastre pare să rezulte o oarecare micşorare a activităţii corticalei suprarenale la animalele tratate, cu toate că este încă destul de greu de interpretat valoarea funcţională a acestui organ în baza examenului microscopic.

În literatura medicală nu se găsesc decît puţine date asupra corelaţiilor epifizo-suprarenale. Cu ocazia primelor cercetări, făcute de unul din noi cu G. Werner, asupra efectelor tratamentului epifizar la răţoii masculi, greutatea suprarenalelor a fost superioară la cei doi injectaţi faţă de cei doi martori.

Se constată acelaşi fenomen la alte două păsări de sex masculin, pe cînd la o găină injectată, greutatea suprarenalelor era inferioară greutăţii glandelor martorului.

Este deci o oarecare deosebire între constatările noastre actuale la şobolan şi cele făcute de unul din noi şi G. Werner, la păsări.

Dar, s-ar putea ca fenomenele să se petreacă, într-un mod diferit la păsări (şi poate şi la alte animale cu funcţii sexuale periodice) decît la şobolani, a căror sexualitate este în general foarte dezvoltată.

La şobolanii epifizectomizaţi Vecchi a notat mărirea suprarenalelor pe cînd Renton şi Rusbridge n-au observat modificări.

Hipertrofia suprarenalelor a fost observată şi de Izewa la păsările epifizectomizate.

Lehmann, Berblinger n-au constatat alteraţii ale epifizei la animalele suprarenalectomizate nici în boala Addison.

Aceste cercetări urmează încă a fi reluate, multiplicate şi precizate. Va trebui mai ales studiat în mod amănunţit rolul ce revine corticosuprarenalei şi respectiv substanţei cromafine în modificările observate după epifizectomie, ca şi după tratamentul epifizar. De asemenea trebuie cercetată eventuala influenţă a suprarenalei cromafine asupra epifizei.

Oricare ar fi valoarea acestor consideraţii, constatarea extrem de netă şi constantă a micşorării suprarenalelor la şobolanii noştri, trataţi cu epifizhormon, ne pare un fapt demn de reţinut, din mai multe puncte de vedere.

Mai întîi acest fapt trebuie corelat cu atrofia sau oprirea dezvoltării glandelor genitale la animalele tratate cu extracte de epifiză, şi în sindromul hiperepifizar la om.

Cu drept cuvînt, porţiunea corticală a suprarenalelor a fost numită o glandă genitală accesorie, a cărei asemănări de structură cu cea a corpului galben a fost arătată de Mulon.

Pe de altă parte, acest organ este considerat ca făcînd parte din constelaţia glandulară masculină, cu toate că anumiţi autori, ca Seitz de pildă, înclină să vadă în această glandă un organ cu funcţiunea bivalentă, din punct de vedere al caracterelor sexuale secundare.

Invers, unul din noi ca şi Truttwin înclină să considere epifiza mai mult ca o glandă din constelaţia endocrină feminină.

În adevăr, în afară de virilizarea precoce a copiilor de sex masculin atinşi de tumori care distrug ţesutul epifizar, tumori care de altfel sînt observate, după cît se pare, numai la copii de acest sex, este aici locul să reamintim hirsutismul din cazurile de agenezii epifizare la femeie.

Citām, cazul observat de Dietrich al unei femei prezentînd un hirsutism exagerat şi la care epifiza era redusă la dimensiunile unei gămălii de ac.

Tratamentul cu extracte de epifiză la păsări determină, pe de altă parte, simptome ce pot fi considerate ca legate de feminizare.

La un curcan, tratat cu un asemenea extract, C. I. Parhon şi G. Werner au observat că expansiunile cărnoase şi perlate ale regiunii cefalice şi cervicale, erau oprite în dezvoltarea lor, astfel că animalul, comparat cu martorul din aceeaşi generaţie, dădea impresia unei femele.

Acelaşi lucru s-a întîmplat cu cocoşi tineri, trataţi de Trautmann, la care, în afară de micşorarea crestei (caracter sexual secundar) se observă şi lipsa pelerinei de pene de pe umeri, precum şi micşorarea pintenilor, caractere care nu sînt influenţate de castrare şi care apropie, de asemenea, morfologia cocoşilor din aceste experienţe de cea a femelelor de aceeaşi specie.

Izawa observă contrariul la păsările epifizectomizate şi noi credem că este locul să ne întrebăm dacă accentuarea unor anumite caractere sexuale printre cele socotite ca neinfluenţabile de castrare (penele la gît, pintenii) şi privite ca fără legătură cu glandele genitale, aparţinînd „speciei" sau mai bine zis animalului neutru, n-ar putea fi datorată unei hiperfuncţii corticosuprarenale cînd sînt accentuate, sau epifizară, cînd sînt inhibate.

Este adevărat că, în experienţele lui Izawa, testiculele erau mărite ca volum, iar în experienţele lui Trautmann micşorate, ceea ce ar duce, cel puţin pentru pinteni, la admiterea unei legături cu funcţionarea acestor organe. Dar aceasta ar contrazice opinia, considerată ca demonstrată.

Această problemă reclamă, după părerea noastră, noi cercetări.

Însă caracterele feminine ale păsărilor mascule, în experienţele lui C. I. Parhon şi G. Werner sau ale lui Trautmann pot fi privite şi ca infantile, femela apropiindu-se prin anumite caractere morfologice de copil.

Oricum, rămîne stabilit că, la şobolan, tratamentul cu epifizhormon determină micşorarea greutăţii glandelor suprarenale şi, din acest punct de vedere, este locul să punem problema tratamentului epifizar a sindroamelor epinefretice.

Epifiza poate fi considerată ca o glandă hipotensivă. Şt.-M. Milcu şi Ionescu-Sînger au observat rezultate favorabile cu tratamentul epifizar în hipertensiune.

Pe de altă parte, acelaşi autor prescrie tratamentul cu injecţii de epifizhormon în virilismul pilar, ceea ce este foarte logic, cu toate că trebuie să mai aşteptăm încă, înainte de a ne pronunţa asupra valorii reale a acestui tratament.

Această terapie trebuie de asemenea încercată în sindroamele hipercorticosuprarenale în general, precum şi în sindromul Cushing.

Este adevărat că o rezervă trebuie făcută asupra acestui punct de vedere. Se pare că există o obezitate hiperepifizară şi că tratamentul epifizar, foarte adesea, îngraşă.

În ambele sindroame, de care am vorbit, injecţiile de epifiză n-ar putea oare mări adipozitatea ?

Aceasta este posibil, dar nu sigur, căci acţiunea hormonilor şi a medicamentelor variază, în general, adeseori cu starea organismului în momentul cînd tratamentul este aplicat.

Problema rămîne deci de cercetat.

ОБ ЭПИФИЗАРИО-СУПРАРЕИАЛЬНЫХ КОРРЕЛЯЦИЯХ

РЕЗЮМЕ

Эксперименталыю изучались взаимоотношения между шишковидиой железой и надпочечниками у 16 старых крыс, разбитых на 2 группы: первая группа состояла из 8 интактных крыс-самцов, а вторая — из 8 кастрированных крыс-самок. В каждой группе 50% животных служнли контролем, а остальные подвергались лечению эпифизарным гормоном. При аутопсии животных был обнаружен в обеих группах более низкий вес надпочечников (в среднем на 14,2 мг для самок и на 37,8 мг для

самцов) у животных, подвергшихся лечению эпифизарным экстрактом, по сравиению с контрольной группой.

Микроскопическое исследование показало известное снижение активности коркового слоя надпочечников у обработанных эпифнзарным гормоном животных.

В заключеиие авторы рассматривают литературные данные, касающиеся эпифизарно-супраренальных корреляций.

À PROPOS DES CORRÉLATIONS ÉPIPHYSE-SURRÉNALES

RÉSUMÉ

Les corrélations épiphyse-surrénales ont été étudiées par voie expérimentale sur 16 vieux rats, répartis en deux lots : un lot de 8 mâles intacts et un autre, de 8 femelles châtrées. Dans chaque lot, la moitié des animaux ont été réservés pour servir de témoins et le reste ont été traités à l'épiphysehormone.

Lors de l'autopsie des animaux, on a constaté, dans les deux lots, que les surrénales des animaux traités à l'extrait d'épiphyse avaient un poids plus réduit (de 14,2 mg, en moyenne, chez les femelles et de 37,8 mg chez les mâles), comparativement aux témoins.

L'examen microscopique a révélé une certaine diminution de l'activité de la cortico-surrénale, chez les animaux traités.

Pour conclure, on analyse les données de la littérature sur les corrélations épiphyse-surrénales.

ACȚIUNEA EXTRACTULUI EPIFIZAR ASUPRA ANIMALELOR TIRO-PARATIROIDECTOMIZATE *

Mai mulți autori (Candia, C. I. Parhon, Ep. Tomorug și Maria Hussar) au observat creșterea calcemiei sub influența extractului epifizar. Pe de altă parte, Milcu și Pitiș au notat mărirea coagulabilității sîngelui, în urma aceluiași tratament și se cunoaște legăturile calcemiei cu coagulabilitatea sîngelui.

Pe de altă parte, acțiunea sedativă a aceluiași extract în excitația sexuală, ca și în anumite psihoze, a fost semnalată de mai mulți autori. În clinica endocrinologică din București, unul din noi, ca și Milcu și Tomorug, au făcut aceeași constatare.

Credem deci interesant să cercetăm acțiunea tratamentului epifizar în tetania experimentală, consecutivă tiroparatiroidectomiei.

Experiențele care urmează redau rezultatele observate.

1. Cîine, 14,700 kg. Tiro-paratiroidectomie în ziua de 8,II, la ora 20.

La 9 februarie, la ora 12,30: polipnee, tremurături fasciculare. Se injectează intravenos 2 fiole de epifizhormon. După o jumătate de oră, starea pare să se agraveze. Polipnee. contracții clonice în membrele posterioare, salivație abundentă ; la ora 15, aceeași stare.

La ora 17,30, se administrează subcutanat 2 fiole de epifizhormon.

La ora 20, tremurăturile au dispărut. Respirația stertoroasă, spasme diafragmatice.

Se administrează 3 fiole intravenos și o fiolă subcutanat.

La 10 februarie, ora 9. Ameliorare foarte accentuată. Respirația este calmă. Se recoltează sînge pentru studiul chimic și se injectează imediat 2 fiole de extract epifizar.

La ora 10. Respirația frecventă. Tremurături ale trenului posterior. La ora 11, polipnee.

La ora 12,30, se administrează o fiolă intravenos și două fiole subcutanat.

După jumătate de oră, polipnee intensă, contracții în membrele posterioare, salivă sanguinolentă.

La ora 13, aceeași stare. Calcemia 5 mg%.

---

* In colaborare cu Gherta Werner. Publicat în Acta endocrinologica, 1945, nr. 2, p. 2.

La ora 16, o ameliorare accentuată. Animalul este liniştit, somnolent, însă respiraţia rămîne frecventă. Se administrează 2 fiole subcutanat.

La 11 februarie, ora 9. Stare bună, mersul uşor fără rigiditate, respiraţia liniştită. Animalul bea lapte şi refuză pîinea. Prelevare de sînge pentru analiză. Două fiole injectate subcutanat.

La ora 11, starea bună se menţine, la ora 13 la fel.

La ora 19, aceeaşi stare; se injectează 2 fiole subcutanat.

La 12 februarie, ora 9, aceeaşi stare; injecţie cu 2 fiole subcutanat la ora 9,30.Tremurături puţin accentuate, animalul primeşte alimentele lichide, refuză pîinea; la ora 15 polipnee.

La ora 17, convulsii, hemoragie rectală, salivaţie sanguinolentă. Două fiole subcutanat.

La 13 februarie, ora 9, stare bună, respiraţia liniştită, mers fără dificultate. Se recoltează sînge pentru analiză.

La ora 12—13, aceeaşi stare. O nouă fiolă subcutanat.

La 14 februarie, animalul continuă a se menţine în stare bună, însă se observă căderea părului. Trei injecţii la orele 13 şi 19.

La 15 februarie, starea se menţine în aparenţă bună. Animalul moare în noaptea de 15 spre 16 februarie.

2. Cîine, 5 kg. Operat la 26 februarie, la ora 12. La 27 februarie, la ora 10, animalul este găsit culcat pe pîntece cu ochii întredeschişi, abdomenul destins, zvîcnituri tendinoase, polipnee. Refuză să mănînce. Prelevare de sînge pentru analiză. Calcemie 5,4 mg%. Injecţie subcutanată cu o fiolă de epifizhormon.

La ora 11, ameliorare marcată. Animalul mănîncă pîine, se plimbă prin laborator, cu ochii deschişi; respiraţia liniştită. Lătratul este răguşit ca şi în ziua precedentă.

La ora 16, animalul pare deprimat, refuză mîncarea.

La ora 17 accese convulsive intermitente, la ora 18, la fel.

Animalul moare în noaptea de 27—28 februarie, deci la mai puţin 48 de ore după operaţie.

3. Căţea, 4,200 kg. Operaţia practicată în acelaşi timp cu celălalt animal. 1/4—1/2 oră, după intervenţie, injecţie subcutanată cu o fiolă de epifizhormon.

La 27 februarie, la ora 9, stare bună, animalul pare bine dispus, se plimbă prin laborator, dă din coadă, caută de mîncare. Calcemie 6,4 mg%. La ora 13 şi la ora 16, stare clinică bună.

La ora 17, tremurături în partea anterioară a corpului. Se injectează o fiolă de epifizhormon.

La ora 18, tremurăturile nu se mai observă, însă animalul pare mai trist. Mănîncă pîine. Moare în noaptea de 27—28 februarie.

4. Cîine, 5,600 kg. Operaţia are loc la 9 martie, ora 19. Imediat după intervenţie, 1 ml de extract epifizar.

La 10 martie, ora 10, stare bună clinică. Recoltare de sînge pentru analiză.

La ora 13, aceeaşi stare; 1 ml extract. La ora 15, la ora 19, aceeaşi stare; o nouă injecţie.

La 11 martie, ora 9, animalul continuă să se simtă bine dar se observă existenţa unei conjuctivite purulente. I se face o injecţie. Acceptă mîncarea.

La ora 11,30, stare bună, mănîncă cu poftă, dă din coadă.

La ora 19, starea generală continuă să se menţină bună.

La 12 martie, ora 12, aceeaşi stare clinică. Injecţie cu 1 ml de extract. In timpul injecţiei şi a recoltării de sînge pentru analiză, zvîcnituri ale tendoanelor.

La 13 martie, stare destul de bună, animalul primeşte 1 ml de extract epifizar. La ora 11, convulsii, o nouă injecţie; la ora 13 este liniştit. La ora 17, tremurături fasciculare, din timp în timp mănîncă cu poftă carne. La ora 17 şi la 19, injecţii cu 1 ml extract.

La 14 martie, ora 9, pofta de mîncare micşorată. Dar animalul rămîne vioi, dă din coadă. Din cînd în cînd, tremurături fasciculare. Se injectează 1 fiolă subcutanat.

La 15 martie, ora 9, aceeaşi stare; o nouă injecţie; la ora 11, aceeaşi stare.

La ora 18, accese convulsive intermitente. Supuraţie conjuctivală intensă. Ochii întredeschişi. Injecţie cu 2 ml extract.

La 16 martie, ora 9, stare generală foarte ameliorată, fără convulsii. Trei injecţii de 2 ml. La orele 9, 13 şi 19 starea generală destul de bună. Mersul, fără rigiditate. Pofta de mîncare pare totuşi micşorată.

La 17 martie, injecţie, în cursul zilei. Supuraţie conjunctivală mai puţin accentuată. Mănîncă puţin.

La 18 martie, ora 9, tremurături fasciculare. O nouă injecţie. După o jumătate de oră tremurăturile au dispărut.

Animalul moare în noaptea de 27—28 martie. Nu mai fusese observat din dimineaţa zilei de 18 martie.

5. Cîine, 13,400 kg, operat. Injecţie cu 4 ml extract epifizar, imediat după operaţie, care a avut loc la 2 aprilie.

La 3 aprilie. De la orele 9 pînă la 19, starea generală a fost satisfăcătoare. Animalul a primit, în acest timp, la orele 9, 13 şi 19, 3 fiole de extract epifizar. La ora 19,30 acces de tetanie.

La 4 aprilie, ora 9, tetanie gravă. Injecţie cu 5 ml extract. Prelevare de sînge pentru examen chimic. La ora 11, aceeaşi stare. O nouă injecţie cu 5 ml de extract. La ora 13 tetania a dispărut; respiraţie normală. Recoltarea de sînge şi o nouă injecţie.

La 5 aprilie. Nu are semne de tetanie, respiraţie normală. Nu se poate ţine pe picioare (luxaţie articulară ?) I se face în această zi, 3 injecţii a 5 ml.

La 6 aprilie. Din cînd în cînd se observă tremurături fibrilare; o injecţie a 5 ml.

La 8 aprilie, ora 8, nu are tetanie. Starea generală pare bună. Primeşte hrană. La ora 9, 5 ml extract. Animalul moare între orele 9 şi 10.

Martori (operați, neinjectați)

1. Cîine, 27 kg. La 8 februarie, ora 20 i se face o tiro-paratiroidectomie.

La 9 februarie, ora 12,30. Tendință spre imobilitate fără rigiditate. Calm, animalul primește hrană.

La 10 februarie, ora 9, nici un fenomen patologic evident. Prelevare de sînge pentru examen. La ora 11, rigiditatea membrelor posterioare. În timpul mersului, membrele inferioare sînt îndepărtate, din cauza rigidității. La ora 15, aceeași stare. Calcemia a fost de 8,4 mg%.

La 11 februarie, ora 9, starea aceeași, nici o modificare accentuată.

La 12 februarie, ora 9, aceeași stare.

La 13 februarie. Starea animalului se menține bună. Calcemie 0,082.

Douăzeci de zile după operație, animalul trăia încă.

Este vorba de un animal care, probabil a păstrat încă ceva din țesutul paratiroidian.

2. Cîine 5,600 kg, operat la 9 martie, ora 19.

La 10 martie, ora 9. Animalul este trist, refuză alimentele. La orele 13 și la 19, aceeași stare.

La 11 martie, ora 9, ușoară rigiditate a membrelor posterioare, cu tremurături intermitente. Refuză alimentația, tendință spre imobilitate. La ora 11, rigiditate accentuată. Nu mănîncă. La ora 19, mișcări convulsive în membre.

La 12 martie, ora 9, acces de tetanie. (Calcemia 4,6 mg%).

La 13 martie, de la orele 9 la 19, accese repetate de tetanie. Între accese, cîinele stă nemișcat, obosit, refuză alimentele (pîine și lapte), sete exagerată, bea multă apă.

La 14 martie, rigiditatea membrelor, merge cu picioarele depărtate, fără accese convulsive. Rigiditatea s-a menținut în timpul zilelor de observație (pînă la 18 martie). Moare la 20 martie.

3. Cîine martor, 19,500 kg. La 2 aprilie, ora 17, tiro-paratiroidectomie.

La 3 aprilie, la ora 9. Rigiditatea picioarelor dinapoi, tendință spre imobilitate ; refuză alimentele.

La 5 aprilie, ora 9, tetanie. Refuză alimentație, sete exagerată, gemete continui ; la ora 19 aceeași stare.

La 6 aprilie, de la orele 9 la 17, accese repetate de tetanie, nu mănîncă, bea multă apă.

La 8 aprilie, rigiditate, slăbire excesivă, moare la 13 aprilie, seara.

4. Cîine, 14,400 kg, operat la 2 aprilie, la ora 17,30.

La 3 aprilie, de la orele 9 la 19,30, imobilitate ; refuză mîncarea.

La 4 aprilie, rigiditate foarte accentuată. Lătratul este răgușit.

La 5 aprilie, aceeași stare.

De la 5 la 10 aprilie, accese convulsive repetate. În intervalul acceselor, animalul este trist, refuză alimentele. Moare la 12 aprilie.

★

Unei cățele de 19 kg i s-a injectat, timp de 4 zile, cîte 4 ml de epifizhormon. Ultima injecție i-a fost făcută o oră înainte de a i se lua sînge; calcemia a fost de 10 mg% înainte și de 11 mg%, o oră după ultima injecție.

La o cățea neinjectată, calcemia a fost de 11 mg% înainte și de 10,8 mg%, o oră după ce i s-a prelevat sînge.

Să notăm că, la o femeie care a suferit de psihoză puerperală eclamptică, cu semnul Chvostek foarte accentuat și cu semnul Weiss, calcemia a fost de 9,7 mg%, kalemia serică de 20 mg%; raportul K : Ca 2,12, colesterolul de 1,95 g‰.

După 14 zile de tratament cu epifizhormon, semnul Chvostek era mai puțin accentuat, însă calcemia a rămas aceeași 9,7 mg%, kaliemia serică s-a micșorat la 18,4 mg%, K din sînge total a fost de 114 mg%, raportul K : Ca 1,9.

★

Tabelul ce urmează arată începutul tetaniei la animalele tratate și la martori, precum și durata supraviețuirii după operație:

Operați injectați	*Martori*
Nr. 3 — 60 ore după operație *)	Nr. 1 — 20–24 ore după operație
Nr. 4 — 30 de ore după operație	Nr. 2 — Rigiditate după 26 ore, nu s-a observat accese de tetanie.
Nr. 5 — 38—40 ore după operație	Nr. 3 — 28—30 ore după operație.
	Nr. 4 — 30—36 ore după intervenție.

Cîinii nr. 1 și 2 (operați și injectați) nu au primit epifiză decît la începutul tetaniei, după 6 ore, primul, și după 26 ore cel de al doilea.

Durata supraviețuirii la cei injectați a fost de:	*Durata supraviețuirii la martori a a fost de:*
— Nr. 1 8 zile	— Nr. 1 mai mult de 20 zile **
— Nr. 2 45—48 ore	— Nr. 2 8 zile
— Nr. 3 1½ zile	— Nr. 3 mai mult de 10 zile.
— Nr. 4 10 zile	— Nr. 4 9 zile și jumătate
— Nr. 5 6 zile	

Tabloul ce urmează arată variațiile serocalcemiei, a serokalemiei și K total din sînge, precum și fosfatemia la animalele tiro-paratiroidectomizate, injectate sau nu cu epifizhormon.

* La 24 de ore după operație a apărut conjunctivită purulentă.

** Este vorba de animalul cu micșorare puțin marcată a calcemiei, care a păstrat probabil ceva din țesutul paratiroidian.

	Operaţi injectaţi				Operaţi neinjectaţi			
	Înainte de operaţie	După: ore 26–30	46–60	120	Înainte de operaţie	După: ore 24–36	48–60	120
				Serocalcemia				
1	10,8	7,2	6,4	5,4	12,0	6,4	4,6	4,6
2	—	5,4	—	—	—	—	—	—
3	12,0	9,0	6,4	5,2	12,5	7,0	—	—
4	12,0	4,8	—	4,2	11,0	5,0	—	5,0
5	12,o	5,6	—	4,8	10,4	7,0	—	4,0
Media	11,0	6,4	6,4	4,9	11,5	6,4	4,6	4,5
				Serokalemia				
1	15,0	12,8	25,9	12,0	19,5	18,8	19,5	—
2	—	—	—	16,0	—	—	—	—
3	20,5	21,6	19,8	19,1	—	22,7	22,3	26,4
4	18,6	29,1	—	23,3	18,6	26,6	—	30,0
5	19,6	22,7	—	21,3	19,2	28,4	27,0	—
Media	18,4	21,5	22,8	19,4	19,1	26,5	22,9	28,2
				K total din sînge				
1	330	284	295	313	268	248	370	284
4	213	298	—	—	180	253	—	280
5	231	275	—	—	261	298	—	286
Media	224	285	295	313	236	266	370	283
				Fosfatemia în mg %				
1	4,8	5,0	10,1	10,5	4,1	5,8	6,2	6,2
2	4,1	7,1	—	—	—	—	—	—
Media	4,4	6,0	10,1	10,5	4,1	5,8	6,2	6,2
				K/Ca în serul sanguin				
1	1,39	1,63	—	1,96	1,77	2,19	2,63	(animalu care a păstrat din ţesutul paratiroidian
2	1,18	3,24	4,85	3,57	1, 69	5,32	6 —	
3	1,83	2,40	3,09	—	1,84	4,06	6,75	
4	1,66	6,06	5,55	—	—	—	—	
5	1,75	4,65	4,43	—	—	—	—	
Media	1,89	3,60	4,98	—	1,77	—	—	

Experienţele redate mai sus, par să dovedească că injecţiile cu extract epifizar au exercitat o anumită acţiune sedativă asupra fenomenelor de ordin spastic şi convulsiv ale tetaniei.

Anumite animale injectate erau bine dispuse în intervalul acceselor, primeau alimente, se plimbau în laborator, dădeau din coadă etc.

Mai mult, setea intensă notată la martori n-a fost observată la cei injectaţi.

Rigiditatea lipsea la cei injectaţi.

În afară de aceasta, injecţiile intravenoase au părut mai puţin eficace decît cele subcutanate; poate că pregătirile pentru imobilizare, legarea animalului, pentru cele dintîi etc. au exercitat asupra subiectului o acţiune excitantă (psihică, somatică).

În orice caz, efectul sedativ al injecţiilor nu a fost imediat, astfel cum ni s-a părut că rezultă din experienţa unde tulburările convulsive au apărut puţin după injecţia intravenoasă.

Această acţiune nu s-a exercitat prin intermediul unei urcări a calcemiei, care nu a fost clar influenţată.

Durata supravieţuirii animalelor nu a fost influenţată de tratamentul epifizar.

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА ТИРЕО-ПАРАТИРЕОДЭКТОМИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

РЕЗЮМЕ

Из экспериментов, проведенных на тирео-паратиреодэктомированых собаках, вытекает, по-видимому, что инъекции эпифизарного экстракта оказали успокаивающее действие на феномены спастического и судорожного характера, напоминавшие тетанию. В межприпадочные периоды часть животных чувствовала себя вполне нормально, прогуливались, не испытывали сильной жажды, наблюдавшейся в контрольной группе, причем у них не отмечалось также ригидности затылка. Это влияние не было связано с повышением содержания кальция в крови, так как указанный показатель не претерпевал особых изменений.

L'ACTION DE L'EXTRAIT D'ÉPIPHYSE SUR LES ANIMAUX THYRÉO-PARATHYROÏDECTOMISÉS

RÉSUMÉ

Les recherches expérimentales portant sur des chiens thyréo-parathyroïdectomisés ont permis de constater que les injections d'extrait d'épiphyse semblent exercer une certaine action sédative sur les phénomènes spastiques et convulsifs de la tétanie. Entre les accès, une partie des animaux étaient dispos, se promenaient, n'accusaient ni la soif intense constatée chez les témoins ni raideur de la nuque.

L'action ne s'est pas exercée par l'entremise d'une hausse de la calcémie, car cette dernière n'a pas été nettement influencée.

DESPRE SINDROMUL HIPOTIROIDIAN-HIPEREPIFIZAR *

Studiul sindroamelor bi- şi plurihormonale are un mare interes din punctul de vedere al corelaţiilor interhormonale şi pentru studiul terenului pe care se desfăşoară diversele fenomene biologice.

Din punct de vedere clinic, atenţia asupra acestor sindroame a fost atrasă mai ales de lucrările lui Claude şi Gougerat, precum şi de cele a lui Sonadel, referitoare la sindroamele pluriglandulare şi de lucrările lui Falta asupra sclerozelor multiple pluriglandulare.

Tendinţa actuală este ca sindroamele descrise de autorii precedenţi şi ulterior şi de alţi cercetători de mare autoritate să fie considerate ca sindroame hipofizare cu interesarea diferiţilor hormoni adenotropi.

Această problemă poate fi studiată şi din punct de vedere experimental.

C. I. Parhon şi Constanţa Parhon au arătat că, din punct de vedere teoretic, numărul sindroamelor plurihormonale ce se pot realiza este considerabil.

Tezele inspirate de unul din noi, în care erau studiate sindroamele biglandulare experimentale şi care sînt datorate lui Werner, Blinov, Savranenko, Trifon, au adus contribuţii interesante la lămurirea problemei ce ne preocupă.

Ulterior, C. I. Parhon şi Cahane au studiat tot experimental sindromul hipertimic-anorhitic, iar C. I. Parhon şi Şt.-M. Milcu sindromul asuprarenal-anorhitic. În prezenta lucrare ne vom ocupa de modificările produse asupra bolnavilor cu insuficienţă tiroidiană, prin injecţii de extract epifizar (epifizhormonul preparat de Milcu).

În realitate, după cum se vede, este vorba în acelaşi timp de un sindrom clinic experimental.

Începem prin a reda observaţiile celor cinci cazuri studiate de noi :

M. I., 34 ani, idioţie mixedematoasă. Înălţimea bolnavului este de 113 cm, iar greutatea de 26,900 kg. Glanda tiroidă nu este palpabilă. Bolnavul prezintă o enoftalmie evidentă, ochii au o expresie atonă, privirea este stinsă. Pleoapele edematoase, nasul

* In colaborare cu M. Pitiş. Publicat în Acta endocrinologica, 1947, nr. 3—4.

în formă de şa, trilobat, turtit. Faţa este infiltrată, abdomenul proeminent; o tendinţă evidentă spre hernie ombilicală. Tegumentele sînt infiltrate, aspre, uscate, reci. Sprîncenele, aproape inivizibile. Unghiile subţiri, moi, striate.

Bolnavul prezintă de asemenea modificări neurovegetative: somnolenţă, sensibilitate la frig, salivaţie abundentă, constipaţie atonă, incontinenţă urinară. Pulsul 64/minut, metabolismul bazal — 16,7%.

Bolnavul a urmat, timp de 5 zile, un tratament cu extract total de tiroidă. Starea sa s-a ameliorat mult, era mai vioi, începuse să vorbească mult şi mai uşor, iar incontinenţa dispăruse. I s-a aplicat apoi un tratament cu extract epifizar (epifizhormon), o fiolă pe zi.

Chiar după două zile de tratament, s-a observat o nouă accentuare a fenomenelor morbide, bolnavul devine din nou somnolent, apatic, se constată reapariţia incontinenţei urinare. În cîteva zile, starea sa devine mai rea, decît în ziua internării. Proteinele serice şi viteza sedimentară au arătat modificările următoare, înainte şi după tratamentul cu epifizhormon.

Proteine totale	78,1250 — 77,2937	g ‰
Serine	31,6395 — 35,9125	,,
Globuline	40,2355 — 33,2125	,,
Fibrinogen	6,2500 — 8,1687	,,
Azot polipeptidic	0,1240 — 0,2500	,,
Index de dezaminare	0,2100 — 0,1800	,,
Viteza de sedimentare	20–74–142 60–98–150	

Se constată deci o diminuare a proteinelor totale, o creştere a serinelor şi a fibrinogenelor precum şi o scădere a globulinelor. Se constată şi o mărire accentuată a azotului polipeptidic, care era mult crescut şi înainte de tratament, precum şi o scădere moderată a indexului de dezaminare. Viteza de sedimentare a crescut mult.

B. V., 14 ani; diagnostic: mixedem congenital.

Înălţimea bolnavului este de 123 cm şi greutatea de 33,500 kg; glanda tiroidă nu este palpabilă. Se constată o uşoară enoftalmie şi o lipsă de strălucire a ochilor. Pleoapele sînt infiltrate, edematoase; nasul turtit, trilobat. Tegumentele sînt palide, infiltrate, foarte uscate, rugoase, cu descuamaţie furfuracee. Keratoză pilară pe faţa de extensie a membrelor.

Părul cu implantaţie rară, este subţire, uscat, friabil. Vocea groasă. Bradilalie.

Fenomene neuro-vegetative: somnolenţă, sensibilitate la frig, constipaţie. Pulsul, 58, metabolismul bazal — 24,8%.

Am început tratamentul cu epifizhormon, o fiolă pe zi, în total 10 injecţii, după care am aplicat tratamentul cu tireocrină. Ca şi în cazul precedent, după tratamentul epifizar, apatia, somnolenţa şi sensibilitatea la frig s-au accentuat.

După tratament, metabolismul bazal şi viteza de sedimentare, leucocitele, neutrofilele şi limfocitele prezentau valorile următoare:

Metabolism bazal	— 24,8%	— 33,5%	18,2%
Viteza de sedimentare	43–89–112	70–109—143	35–72–122
Leucocite	7 500	7 900	
Neutrofile	66%	54%	
Limfocite	30%	39%	

Deci, după tratamentul cu epifizhormon, observăm o scădere a metabolismului bazal şi o creştere a vitezei de sedimentare, precum şi o creştere a limfocitelor şi o scădere a neutrofilelor.

A. T., 6 ani ; diagnostic : mixedem congenital.

Înălţimea bolnavului este de 101 cm şi greutatea de 20,5 kg. Glanda tiroidă nu este palpabilă ; nasul trilobat. Se observă o macroglosie şi proeminenţa abdomenului. Tegumentele sînt infiltrate, aspre, uscate ; cianoză marmorată a membrelor. Somnolenţă, apatie ; pulsul 88, dificultate la mers, vorbirea dificilă.

Bolnavului i se aplică un tratament cu epifizhormon, 1 ml pe zi, timp de 10 zile, după care este supus unui tratament cu tireocrină. S-au determinat : viteza de sedimentare, leucocitele, neutrofilele şi limfocitele. A fost cu neputinţă să i se facă metabolismul bazal.

Viteza de sedimentare	9—24—75	20—41—80	11—26—72
Leucocite	6400	10200	8100
Neutrofile	50%	46%	55%
Limfocite	40%	45%	33%

După tratamentul cu epifizhormon, constatăm o mărire a vitezei de sedimentare şi a numărului leucocitelor, creşterea limfocitelor şi scăderea neutrofilelor. După tratamentul cu tiroidă, aceste modificări dispar.

I. L., 44 de ani ; internată cu mixedem, care evoluiază de 15 ani.

Glanda tiroidă, de-abia palpabilă ; se constată o uşoară exoftalmie, edeme accentuate în regiunea palpebrală şi suborbitară.

Faţa este infiltrată, de asemenea tegumentele : palide, foarte uscate, cu descuamare, reci. Părul rar, uscat, sprîncenele aproape absente, unghiile sînt moi, friabile. Bolnava este astenică, somnolentă, sensibilă la frig. Se constată o bradichinezie şi bradipsihie. Pulsul este 72, tensiunea arterială 9,5/6 cm Hg, metabolismul bazal — 46,5%. Amenoree de la începutul bolii.

Bolnava urmează un tratament cu epifizhormon, zilnic 1 ml, timp de 10 zile. După tratament, pulsul este de 64, tensiunea arterială scade la 8,5/5,5 cm Hg. Metabolismul bazal nemodificat. Somnolenţa şi astenia devin mai pronunţate. Redăm viteza de sedimentare, leucocitele, neutrofilele şi limfocitele înainte şi după tratament :

Viteza de sedimentare	32—55—102	50—90—130
Leucocite	5400	8100
Neutrofile	50%	42%
Limfocite	42%	47%

Ca şi în cazurile precedente, observăm creşterea vitezei de sedimentare, a leucocitelor şi limfocitelor, precum şi o scădere a neutrofilelor.

T. M., 50 de ani, internată cu mixedem, apărut la 9 ani. Are aspectul tipic al mixedematoşilor. Faţa este infiltrată, ochii enoftalmici, cu edeme palpebrale şi suborbitare. Tegumentele sînt palide, infiltrate, uscate, reci. Părul rar, subţire, friabil. Unghiile, subţiri, moi. Bolnava este apatică, somnolentă, friguroasă, constipată. Se exprimă cu greutate şi în ultima vreme nu mai aude bine. Are dureri osteo-articulare. Pulsul este de 62, tensiunea arterială 9,5/6,5 cm Hg; metabolismul bazal — 10%. Bolnava ia de cîţiva ani, însă neregulat, extract tiroidian. I se prescrie un tratament cu epifizhormon, 1 ml pe zi, însă tratamentul este oprit după a 6-a fiolă, căci se constată o accentuare evidentă a asteniei, pulsul se răreşte la 56 şi tensiunea arterială scade la 8/5 cm Hg. Starea bolnavei agravîndu-se, nu i s-a putut face altă analiză decît viteza de sedimentare. Înainte de tratament aceasta era 22—44—105 şi după tratament 37—52—135 mm.

Tratamentul cu extract epifizar a fost prescris încă în 3 cazuri de insuficienţă tiroidiană benignă. În toate aceste cazuri s-au determinat metabolismul bazal, viteza sedimentară, leucocitele. Iată rezultatele obţinute:

	R. S. ♀ 42		M. F. ♀ 32		S. E. ♂ 16	
M. B.	— 5,6%	—13,7%	— 12,1%	— 15,2%	— 26,3%	— 27,2%
V. S. H.	44–71–120	65–98–138	28–4–91	35–68–112	15–38–86	25–51–95
Leucocite	6 100	7 200	6 400	8 800	7 300	7 500
Neutrofile	50	55	58	55	61	58
Limfocite	36	42	33	41	23	38

Din observaţiile de mai sus reţinem următoarele:

În primul caz, G. Werner găseşte după tratamentul cu epifizhormon o uşoară scădere a proteinelor totale cu creştere evidentă a serinelor, precum şi cu o scădere importantă a globulinelor şi o creştere atît a fibrogenului cît şi a azotului polipeptidic. Se găseşte şi o scădere a indexului de dezaminare. Viteza sedimentară, dimpotrivă a crescut în mod evident.

În al doilea caz studiat, tratamentul a determinat o accentuată scădere a metabolismului bazal, precum şi o creştere a vitezei de sedimentare. De asemenea o scădere a neutrofilelor şi o creştere moderată a limfocitelor.

Aceste două din urmă fenomene sînt menţionate în observaţiile 3 şi 4. În plus, în ambele cazuri numărul leucocitelor a crescut.

În al 5-lea caz, nu s-a putut controla decît viteza de sedimentare, care a crescut după tratament.

În alte cazuri, numărul total al leucocitelor a crescut ca şi cel al limfocitelor, pe cînd numărul polinuclearelor neutrofile a diminuat. Metabolismul bazal a scăzut. Viteza sedimentară a crescut.

Un fapt remarcabil care reiese din cercetările noastre este că în urma tratamentului epifizar viteza de sedimentare a crescut, constant, în cele 8 cazuri de insuficienţă tiroidiană pe care le-am examinat.

Din acest punct de vedere, constatările noastre se deosebesc de cele făcute de noi asupra femeilor în vîrstă, la care am remarcat, dimpotrivă, o scădere a vitezei de sedimentare, după tratament.

Limfocitele au crescut la femeile în vîrstă, după acest tratament. Prima constatare pare cu atît mai interesantă, cu cît insuficienţa tiroidiană se apropie, din mai multe puncte de vedere de bătrîneţe. Din acest punct de vedere, ca şi din cel al metabolismului bazal, această insuficienţă a fost accentuată prin tratamentul epifizar.

К ИЗУЧЕНИЮ ГИПЕРЭПИФИЗАРНО-ГИПОТИРЕОИДНОГО СИНДРОМА

РЕЗЮМЕ

В работе обращается внимание на важность изучения в основном двух- и плюригормональных синдромов и показывается значительный вклад румынской эндокринологистской школы в исследование вышеуказанной проблемы.

Автор изучал эффекты эпифизарного лечения (парэнтеральным введением эпифизарного гормона) на пяти больных с типичной формой микседемы и на трех больных с доброкачественной формой тиреоидной недостаточности. Исследовались следующие показатели: основной обмен, скорость оседания эритроцитов и картина крови.

При эпифизарном лечении было обнаружено усиление феноменов тиреоидной недостаточности, снижение основного обмена, повышение скорости оседания эритроцитов, повышенне числа лейкоцитов с изменением лейкоцитарной формулы в направлении лимфоцитоза с нейтропенией.

À PROPOS DU SYNDROME HYPOTHYROÏDIEN-HYPERÉPIPHYSAIRE

RÉSUMÉ

L'auteur attire l'attention sur l'importance de l'étude des syndromes bi- et plurihormonaux, en général, et cite quelques contributions de l'école roumaine d'endocrinologie à l'étude de ce problème.

L'auteur a fait des recherches sur les effets du traitement épiphysaire (épiphysehormone) chez 5 malades atteints de formes typiques de myxœdème et chez 3 malades à insuffisance thyroïdienne bénigne. Il a étudié leur métabolisme basal, la vitesse de sédimentation des hématies et l'hémogramme.

Par suite du traitement épiphysaire, on a constaté une accentuation des phénomènes d'insuffisance thyroïdienne, une baisse du métabolisme basal, l'accroissement de la vitesse de sédimentation des hématies, l'augmentation du nombre des leucocytes avec modification de la formule leucocytaire, dans le sens d'une lymphocytose à neutropénie.

BIBLIOGRAFIE

C. I. Parhon, E. Malescu şi A. Tupa, Revue de Neurologie 1913, nr. 16.
C. I. Parhon şi T. Cahane, Bull. Soc. roum. neurol. psychol, psychiatr., endocr. 1928, nr. 6.
C. I. Parhon şi Constanţa Parhon, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., 1923, an. II.
G. Werner, *Sindrom atiroidian anorhitic, atiro-anorhitic experimental*, teză, Iaşi, 1928.
C. I. Parhon şi Ioana Milcu, *Contribuţii la studiul măduvei osoase în raport cu splina şi tiroida*, teză, Bucureşti, 1934.
A. Bencov, *Cercetări experimentale asupra sindroamelor hipertiroidian, anorhitic şi hipertiro-anorhitic*, teză, Iaşi, 1929.
N. Lavrenko, *Cercetări asupra sindroamelor experimentale hipertiroidian, hiperadrenalinic şi hipertiro-hiperadrenalinic*, teză, Iaşi, 1929.
Nina Triyon, *Cercetări experimentale asupra sindromului castraţiei ovariene al hipertiroidei şi al sindromului hipertiro-anovarian*, teză, Iaşi, 1929.

III. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA GLANDELOR SUPRARENALE

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

ACŢIUNEA ACIDULUI DEZOXIRIBONUCLEIC ASUPRA SUPRARENALEI ŞOBOLANULUI ALB *

În cadrul studiului acţiunii acizilor ribonucleic şi dezoxiribonucleic asupra metabolismului organelor, menţionăm în această comunicare observaţiile făcute cu privire la suprarenală.

Animalul de experienţă a fost şobolanul alb. Am luat în experienţă un număr de 42 de animale, considerîndu-le în 2 loturi, după cum urmează :

Lotul I, compus din 15 animale, dintre care 10 au fost tratate de foarte tinere (greutatea medie de 40 g) cu 1,5 mg timonucleinat de natriu pe zi, preparat de unul dintre noi după metoda Hammersten.

Durata tratamentului a fost de 10 luni, iar doza totală administrată la un animal a fost de 450 mg. Cinci animale ne-au servit de martori.

Lotul II, compus din 26 de animale, născute din părinţi trataţi amîndoi cu acelaşi preparat, dintre care 6 masculi şi 7 femele tratate zilnic, timp de 5 luni, cu 3 mg timonucleinat de natriu, primind o doză totală de 450 mg pe animal, 13 animale corespunzătoare servind de martori.

Am cercetat suprarenalele din punct de vedere ponderal, histologic şi histochimic pentru conţinutul în lipide (Sudan III, hematoxilină), acid dezoxiribonucleic (reacţie Feulgen) şi acid ribonucleic (metoda Vendrely).

Am cercetat de asemenea ficatul, tiroida şi testicolul, fără a constata modificări însemnate din punctele de vedere amintite mai sus.

---

* În colaborare cu I. Banu şi D. Klinger. Comunicare prezentată în şedinţa din 11 iulie 1951. Publicată în Com. Acad. R.P.R., 1952, t. II, nr. 1, p. 87.

REZULTATELE OBȚINUTE

Greutatea animalelor tratate și martore a mers paralel, fără să prezinte, la sacrificare, variații sensibile.

Greutatea suprarenalelor animalelor tratate, din primul lot, a fost de 13,2 mg, față de greutatea martorilor de 20 mg, adică cu 34% mai mici.

Greutatea suprarenalelor animalelor femele din lotul II a fost de 14,9 mg, a masculilor de 11,8 mg, iar a martorilor de 16,2 mg. Se vede, deci, că masculii au avut o hipotrofie suprarenală de 27%, iar femelele de numai 8%.

La examenul histologic, animalele tratate nu prezentau modificări evidente în suprarenală.

Punerea în evidență a lipidelor, a acizilor ribonucleic și dezoxiribonucleic nu ne-a indicat variații în comparație cu martorii. Acidul dezoxiribonucleic era deopotrivă dispus sub formă de granulații, mai abundente în glomerulară și reticulară, puternic colorate, dar mai rare în fasciculată; în medulară, colorația granulațiilor apare palidă. Acidul ribonucleic se găsește în cantități foarte reduse; se știe că bazofilia suprarenalei scade pe măsură ce se formează lipoizii, în viața embrionară.

DISCUȚII

Reducerea ponderală netă, produsă de acidul dezoxiribonucleic, fără a interesa morfologia, implică o capacitate funcțională redusă. Fenomenul este explicabil prin analogie cu modificările funcționale nete, pe care le întîlnim în clinică, în hiperplaziile difuze fără leziuni de structură.

Este interesantă problema mecanismului de producere a acestei acțiuni. Trebuie să ținem seama de conținutul bogat în acid dezoxiribonucleic al timusului și de rolul antagonist suprarenal, pe care o serie de cercetători l-au atribuit acestui organ. Într-adevăr, se cunosc sindroame clinice în care hiperplazia de timus coexistă cu hipoplazia suprarenalei (Noris, Wiesel). Nenumărați autori au arătat că suprarenalectomia dublă dă hiperplazie timică, fapt confirmat experimental pe cîine de Crowe și Wislochi (citați de Lemière). Medulara suprarenală are o acțiune antagonistă, producînd involuție timică, după Carrière (1).

Tot în acest sens, școala romînească susține rolul endocrin al timusului și antagonismului timo-suprarenal, într-o serie de cercetări făcute încă din 1927 și continuate ulterior (3).

Credem că timusul ar acționa în acest sens prin hormonii săi de natură nucleoproteinică. Mecanismul de acțiune ar putea fi direct, timusul și suprarenala fiind glande antagoniste, sau indirect, prin hipofiză etc. Șt.-M. Milcu și N. Apostol (2) au demonstrat acțiunea antiinsulinică a timusului; se pare că insulina stimulează suprarenala prin intermediul hipofizei.

Hipertrofia suprarenală obţinută de noi s-ar putea explica şi în cadrul acţiunii generale a acidului timonucleic, aşa cum arată C. I. Parhon, Mîrza şi Cahane. Aceşti autori demonstrează că extractul de timus creşte conţinutul în apă al organelor şi al ţesuturilor, cu excepţia suprarenalei, tiroidei şi rinichiului.

Jaffé a arătat că suprarenalectomia regenerează timusul la şobolanul bătrîn, în special regiunea corticală. În aceste experienţe regăsim acelaşi antagonism timo-suprarenal.

În afară, însă, de importanţa teoretică, pe care antagonismul timo-suprarenal o ridică în eventualitatea unui antagonism de vîrstă a celor două glande, acidul timonucleic ar putea avea o importanţă practică deosebită, în sensul unui deprimant funcţional suprarenal, atît medular cît şi cortical, acţiune cu atît mai importantă cu cît nu produce leziuni morfologice. L-am putea astfel întrebuinţa în clinică, în hiperplaziile suprarenale difuze (hipertensiune, virilism pilar, obezitate suprarenală etc.).

Un lucru important, pe care ţinem să-l subliniem, este reactivitatea diferită după sex la această substanţă. Animalele mascule au suferit o hipertrofie mult mai importantă decît femelele. Nu discutăm aici posibilităţile de interpretare, deşi faptul l-am mai observat şi în alte experienţe; ne propunem să verificăm în clinică acţiunea menţionată, adică să tratăm sindroamele suprarenale amintite cu timonucleinat de natriu.

ВЛИЯНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА НАДПОЧЕЧННК БЕЛЫХ КРЫС

РЕЗЮМЕ

В результате исследований влияния рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот на обмен веществ в различных органах и тканях авторы опубликовали свои наблюдения относительно изменения надпочечника крыс, подвергавшихся лечению тимонуклеинатом натрия.

Наблюдения производились на 24 белых крысах, подвергнутых лечению в течение 5—10 месяцев суточными дозами 1,5—3 мг тимонуклеината натрия. У самцов отмечалась гипотрофия надпочечников, достигавшая 27%—34%, однако им не удалось обнаружить гистологических или гистохимических изменений указанной железы.

Авторы предполагают, что вышеуказанный гипотрофический эффект, затрагивающий надпочечники вызывает функциональную депрессию вышеуказанной эндокринной железы. Они поставили перед собой задачу, провести клинические и терапевтические исследования действия вышеуказанного вещества при различных патологических синдромах (вирилизм с мужским типом оволосения, ожирение и т. д.).

ACTION DE L'ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE SUR LA SURRÉNALE DU RAT ALBINOS

RÉSUMÉ

Dans l'ensemble des études entreprises sur l'action des acides ribo- et désoxyribonucléique sur le métabolisme des organes, les auteurs publient leurs observations au sujet de la surrénale des rats traités au thymo-nucléinate de sodium.

Ces observations ont porté sur 24 rats albinos, traités de 5 à 10 mois durant, par des doses quotidiennes de 1,5 à 3 mg de thymo-nucléinate. Chez les mâles, on a remarqué une hypotrophie des surrénales allant de 27% à 34%, mais nulle modification histologique ou histochimique.

Les auteurs pensent que cet effet d'hypotrophie de la surrénale entraîne une dépression de cette glande. Aussi se proposent-ils de faire des essais de traitement en clinique à l'aide de la substance susmentionnée, dans quelques syndromes (virilisme pilaire, obésité, etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Carrière, C. R. Soc. Biol., 1937, t. LXXXVI, p. 46.
2. Milcu Șt.-M. și Apostol Natalia, Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria : șt. med., 1950, t. II, nr. 1, p. 23.
3. Parhon C. I., Bull. mém. Sect. endocr., 1937, t. 7, p. 181.

STUDII ŞI OBSERVAŢII CLINICE

ASUPRA UNUI CAZ DE MELANODERMIE FACIALĂ *

Melanodermiile localizate reprezintă un fenomen patologic relativ rar.

Din acest punct de vedere un caz pe care l-am putut studia mi s-a părut a merita să fie publicat, cu atît mai mult cu cît observaţia de care vorbim ridică probleme interesante relative la diagnosticul, etiologia, patogenia şi tratamentul acestor discromii cutanate.

Vom expune mai întîi observaţia cazului pentru a discuta ulterior problemele de care vorbim.

Bolnava *Z.*, 43 de ani, franceză, originară dintr-o regiune din centrul Franţei, ne consultă pentru pigmentarea feţei.

Din antecedentele eredocolaterale datele sînt puţin importante.

Născută la termen, ştie că a fost debilă în copilărie. Intre 5 şi 6 ani a suferit de tuse convulsivă. Pe la vîrsta de 9 ani i-au apărut pe hemitoracele drept pete mici roşii analoage „pişcăturilor de purici", pete care au dispărut după cîtva timp (purpură).

La 12 ani a avut difterie. Menstruaţia s-a instalat la 11,$^1/_2$ ani, durînd cîte 8 zile, în care timp pacienta *pierdea cantităţi mari de sînge.*

Pînă la vîrsta de 18 ani a fost destul de *neregulată ca ciclu,* survenind uneori mai devreme alteori cu întîrziere. La 24 de ani s-a căsătorit; n-a avut nici o sarcină. La 32 de ani a fost operată de apendicită. La cîteva zile după operaţie a avut o criză de litiază renală, repetată la cîteva zile. După un tratament cu apă de Căciulata, crizele au dispărut. De 8 ani fumează aproximativ cîte 8 ţigări pe zi. De *3 ani* are *un dublu fibrom uterin care produce dureri în hipogastru şi metroragii.* In ultimii ani, mai ales după operaţia de apendicită, a început să se îngraşe ajungînd de la 45 la 61 kg.

Acum 3 ani, în timpul unei excursii făcută în luna iunie, i-a apărut pe partea dreaptă a feţei, *în regiunea malară, o placă în relief, extrem de pruriginoasă; concomitent a avut epistaxis abundent,* care a ţinut cam 1,30 h. (Bolnava a pus apariţia acestor fenomene pe seama unei intoxicaţii cu peşte). Placa pruriginoasă, diagnosticată ca urticarie, a persistat nemodificată timp de mai multe luni, după care timp a început să se

* Comunicare în şedinţa din martie a Societăţii de endocrinologie. Publicată în Acta endocrinologica, 1943, vol. 9, nr. 1, p. 53.

înnegrească. În același timp pigmentarea s-a întins și în alte regiuni, atît în partea dreaptă cît și în cea stîngă a feței. A încercat un tratament cu vitamina C, care a atenuat mult pigmentarea. După recomandația unui alt medic, a urmat un tratament cu retrofisin. Chiar de la primele injecții pigmentarea s-a accentuat devenind violetă cu regiuni întinse negre, aspect care atrăgea atenția trecătorilor pe stradă. În plus, cum medicul îi recomandase să nu întrerupă tratamentul în timpul menstruației, în această perioadă, imediat după injecție era cuprinsă de dureri abdominale violente, care o țineau cîte o jumătate de oră (de sigur în legătură cu contracții uterine). A făcut 20 de injecții cu retrofisin.

Cu cîteva luni în urmă, după masa de seară, luată într-un restaurant, a simțit brusc înțepături pe fața internă a extremității inferioare a antrebrațului, în același timp a început să-i curgă sînge, dintr-o zonă a acestei regiuni deși nu prezenta nici un fel de leziune locală.

Constituție picnică, talia 1,55 m, greutate 61 kg. Sistemul pilos al capului bine dezvoltat de culoare castanie închisă, cu firul moale. Circumferința craniană, 54 cm, diametru antero-posterior, 17 cm ; diametrul transvers, 14 cm. Forma feței pentagonală. Fruntea convexă în lățime, plană vertical, înălțimea ei pe linia mediană de 6,5 cm. Proeminențele frontale vizibile. Arcadele sprîncenoase puțin proeminente, sprîncenele îmbinate pe linia mediană, nu par să fi fost groase (astăzi sînt smulse). Ochii în migdală, ușor exoftalmici, mai mult din cauza orbitei puțin adînci. Deschiderea palpebrală de mărime mijlocie; distanța între ochi de 2 cm. Culoarea irisului verde. Pupilele egale, reflexele fotomotor și de acomodare normale.

Nasul de formă piramidală, cu o ușoară tendință la încovoiere spre vîrf. Lungimea nasului, 6 cm, înfundat la rădăcină. Lobulul mic, aripele subțiri, lungi, septul nazal înserat pe același plan cu lobulul. Filtrul nazal cu marginele nete, de forma unui triunghi isoscel. Oasele molare proeminente. Lungimea gurii, 5,75 cm. Buza inferioară ușor răsfrîntă, mucoasa labială palidă, cea inferioară prezintă cîteva pete mici pigmentate de coloare neagră. Peri rari deasupra buzei superioare, mai mult la dreapta. Distanța nazo-labială 2 cm. Dentiția destul de bună (2 dinți cariați). Cei superiori regulat implantați, lați fără distanță între ei, cei inferiori mici cu tendință la încălecare. Gingiile palide. Afară de cea labială inferioară nicăieri mucoasa bucală nu este pigmentată. Bărbia este proeminentă dar mică, despicată. Ramurile orizontale ale maxilarului inferior formează între ele un unghi obtuz, unghiul celor 2 ramuri ale maxilarului inferior proemină. Înălțimea bărbiei 2 cm. Urechile sînt lipite de cap, lungimea lor este de 5,75 cm ; sînt simetrice dar tuberculul Darwin este mai evident la dreapta. Helixul înfășurat în semispirală, antehelixul mai proeminent ca helixul, cu rădăcinile nete. Antitragusul mai proeminent ca tragusul. Lobulul redus, aderent. Gîtul lung de 7 cm ; circumferința de 34 cm. Reliefurile musculare șterse, tiroida palpabilă, nu proemină. Claviculele puțin vizibile, adînciturile supraclaviculare șterse.

Mamelele bine dezvoltate fără a fi prea mari în raport cu trunchiul, de formă hemisferică, mamelonul mic, areola redusă, puțin pigmentată. Perii axilari destul de deși. Lungimea sternului de 13 cm. Circumferința toracică la bază de 81 cm, la nivelul coastei a 4-a de 90 cm. Diametrul biacromial 33,5 cm, diametrul antero-posterior la nivelul coastei a 4-a, 16 cm, cel transvers la același nivel, 26,5 cm. Diametrul antero-posterior hipocondriac, 19 cm ; distanța pubo-epigastrică, 28 cm. Diametrul transvers bicrestal 28 cm. Inserția părului pubian de tip feminin. La palparea abdomenului în regiunea subombilicală se simt două suprafețe mai dure, ce sînt nedureroase la presiune, cea din dreapta de mărimea unui cap de făt în a 4-a lună (observația unui ginecolog

care a examinat bolnava), cea din stînga de mărimea unui măr mai mic. Coloana vertebrală dreaptă, omoplații vizibili, coastele nu prea mult oblice, nu se văd.

Membrele proporționate față de trunchi. Lungimea membrului superior de 54 cm (de la acromion la nivelul articulației carpiene) ; lungimea brațului, 30 cm ; a antebrațului, 25 cm, lungimea mîinii, 16,75 cm, circumferința mîinii (la nivelul capului metacarpienilor) 20 cm.

Lungimea membrului inferior (de la marginea superioară a simfizei pubiene la vîrful maleolei interne, 79 cm, lungimea gambei (vîrful rotulei — vîrful maleolei externe), 36 cm. Circumferința coapsei la mijloc, 55 cm, la bază, 41,5 cm; circumferința gambei la mijloc, 34,5 cm, la bază 20,5 cm. Lungimea piciorului, 22,5 cm, circumferința lui, 21,5 cm.

Pielea este în general moale, elastică, pe membrele inferioare de culoare albă-trandafirie, pe torace, membrele superioare și pe gît de culoare mai închisă. Regiunea axilară și cea dorsală interscapulară este mai întunecată ca și cum ar fi fost expusă la soare. Dermografismul în roșu, persistent. Pe față pielea are un aspect deosebit. Pe un fond uniform de culoare galbenă-pămîntie se observă regiuni pigmentate intens, mergînd pînă la brun-ciocolatiu sau de ardezie. În general jumătatea dreaptă a feței este mai intens pigmentată ca cea stîngă. Fruntea aproape în întregime pigmentată, are porțiunea mediană brun închis. Această intensitate maximă a colorației se găsește și în regiunea temporală dreaptă, continuîndu-se pînă spre mijlocul ramurii ascendente a maxilarului inferior. Regiunea malarelor, dosului nasului, bărbiei, ramurii orizontale a maxilarului inferior, deși de asemenea pigmentate au o nuanță mai deschisă. În jumătatea stîngă regiunile pigmentate sînt mai puțin închise ca cele din dreapta, lăsînd între ele spații mai clare galbene-pămîntii. Pielea capului nu este pigmentată.

Țesutul adipos bine dezvoltat fără să fie în exces, afară de spațiul costo-iliac unde formează două cute groase. Musculatura bună (bolnava a făcut multe exerciții sportive : tenis, vîslire, înot). Forța musculară bună. Rezistă bine la mers îndelungat fără să simtă oboseală. Este vioaie, mișcările sînt repezi, vorbește mult și repede. Tremurături vibratorii la mîini. Suportă mai bine frigul decît căldura. Transpiră destul de mult, mai ales la coapse și la palme. Pulsul 84 pe minut. Are uneori senzația de palpitații cu caracterul extrasistolelor. Tensiunea sanguină, $14,^{1}/_{2}$. Pofta de mîncare este bună, are adesea „foame de dulciuri". Scaunele sînt zilnice. Prezintă adesea valuri de căldură. Avea mai înainte destul de frecvent senzația de amorțeală a membrelor, senzații ce o trezeau din somn; astăzi sînt mai rare. Este emotivă. Somnul bun. Setea nu este mare.

Cantitatea de urină zilnică variază între 1—1½ litri. În poziție culcată are tendința la polakiurie. Întîrzierea golirii vezicii, cînd are senzația de a urina, îi produce dureri și greutate în micțiune, urina curgînd în picături.

Examene de laborator: Metabolismul bazal, —24%. Glicemia, 60 mg%, (post prea lung?) ; calcemia, 8,7 mg% ; Kaliemia, 18,4 mg% ; K/Ca, 211 ; Ureea, 42 mg% ; Cloruri (ser), 5,50 mg% ; colesterol, 220 mg% ; caroten, 0,016 mg% ; fosfatemia, 4,4 mg% (în vecinătatea normalului).

Care este diagnosticul care convine cazului a cărui observație am dat-o mai sus?

Ne gîndim în mod involuntar la sindromul Addison. Dar în afară de o mică pată pigmentată pe mucoasa labială inferioară, mucoasele labială, linguală și bucală nu sînt atinse.

De altfel nici gîtul, trunchiul, membrele nu sînt pigmentate, tegumentele membrelor inferioare sînt încă mai puțin pigmentate ca restul corpului.

Tensiunea arterială este normală și nu se observă nici un fel de tendință la oboseală.

Sindromul umoral al insuficienței cortico-suprarenale este de asemenea absent, după cum ne-a arătat examenul sîngelui. Totuși se notează o hipoglicemie și o hipercolesterolemie dar potasemia este normală.

Nu există nici simptome în sprijinul diabetului bronzat.

Localizarea facială a melanodermiei deșteaptă ideea unei alterații a sistemului nervos și ne gîndim mai cu seamă la intervenția mezencefalului ale cărui celule lucrează, după cum se pare, printr-un mecanism endocrinian dar care pare să influențeze de asemenea organismul după o anumită topografie.

Diagnosticul de cloasma convine mai bine din unele puncte de vedere în cazul nostru (afecțiune uterină). Dar în genere vorbind pigmentația în cloasmă este mai puțin însemnată decît la bolnava *Z.*, iar pe de altă parte, această pigmentație a fost în plus precedată de o erupție pruriginoasă mai localizată.

Ramond, într-o observație recentă *(Une dystrophie cutanée troublante,* Presse médicale, dec., 1942), se oprește în cazul său, la diagnosticul de poïkilodermie. Dar în acest caz pigmentația interesa și regiunea cervicală. Pe de altă parte, autorul vorbește relativ la poïkilodermie de un eritem pigmentar atrofiant etc., dar la bolnava sa afirmă că, în afară de pigmentație, pielea este normală.

Pentru a nu prejudeca nimic, noi ne vom menține la diagnosticul de melanodermie facială, alt diagnostic — cloasma spre exemplu — nespunînd mult mai mult și mai precis.

În ceea ce privește etiologia și patogenia melanodermiei faciale în cazul nostru, am văzut că pare a fi început în urma unei intoxicații alimentare și sub acțiunea razelor solare care au determinat întîi apariția unei pete în relief foarte pruriginoasă, pe tegumentele regiunii malare drepte. În acest caz am putea admite o pigmentație consecutivă leziunii cutanate.

Dar acțiunea acesteia din urmă, cu toate că poate să fie invocată în determinismul pigmentației, în cazul nostru a fost unilaterală, pe cînd melanodermia este bilaterală.

Cu toate acestea erupția facială, hemoragia nazală care a însoțit-o, purpura din copilărie, hemoragia cutanată brahială mai recentă sînt fapte care vorbesc în favoarea unei fragilități preexistente (constituționale ?) vasculare.

O avitaminoză nu pare probabilă.

În constituția acestei bolnave mai este locul să ne gîndim și la alt factor ce predispune la melanodermie. Este vorba de insuficiența paratiroidiană tradusă în acest caz prin hipocalcemia destul de importantă. Se știe că o pigmentație amintind cloasma uterină a fost notată și în

unele cazuri de tetanie. In fine, prezenţa fibroamelor (sau a fibromioamelor) uterine ar putea avea un rol ce rămîne de precizat. Relaţiile cloasmei cu afecţiunile uterine sau cu sarcina sînt cunoscute.

Intervenţia mezencefalului şi a hipofizei — lobul posterior sau mai curînd a celui intermediar — este făcută probabilă în cazul nostru printr-un fapt fortuit dar care are valoarea unei veritabile experienţe.

Se ştie că la broască ablaţia lobului posterior care duce cu el o porţiune cel puţin din cel intermediar determină decolorarea tegumentelor şi, într-un caz al lui Bayer, o necroză a acestui din urmă lob, datorită unui parazit, a determinat de asemenea aceeaşi decolorare (la o broască tînără).

Cercetările lui Zondek etc. au condus la izolarea din lobul intermediar a unei substanţe căreia i se poate atribui acţiunea mai sus-citată.

Dar nu sîntem încă bine informaţi dacă la mamifere, şi la om în special, lobul posterior şi intermediar intervin în pigmentaţia pielei.

Or bolnavei noastre, un coleg care se ocupă cu endocrinologia, i-a practicat o serie de 20 de injecţii de extract de lob posterior al hipofizei. S-a observat o accentuare foarte netă, a pigmentaţiei faciale într-o măsură aşa de mare încît aceasta a fost remarcată imediat de persoane care văzuseră bolnava înaintea acestui tratament.

Nu ştim motivele care au determinat pe colegul nostru să aplice acest tratament (poate pentru a opri metroragiile?) dar rezultatul obţinut ne pare din cele mai instructive.

În ceea ce priveşte tratamentul care trebuie urmat, sîntem încă destul de puţin lămuriţi. Trebuie să ne gîndim la o terapeutică antagonistă celei retrohipofizare.

În primul rînd trebuie să ne gîndim la tratamentul ovarian (foliculină, corp galben?) mai cu seamă că există o diferenţă între pigmentaţia mai accentuată a bărbatului şi aceea mult mai slabă a femeii şi că boli sau stări fiziologice (utero-ovariene) pot fi însoţite de un exces de pigmentare (cloasma uterină).

Tratamentul paratiroidian pare de asemenea chemat să dea unele rezultate, o pigmentaţie amintind cloasma uterină fiind observată în unele cazuri de tetanie.

Trebuie să ne gîndim la tratamentul epifizar, epifiza părînd că exercită o oarecare acţiune feminizantă şi pe de altă parte tratamentul epifizar determinînd decolorarea mormolocilor în experienţele lui Mc Cord şi Allen, Smith, Huxley.

Am văzut că vitamina C pare să fi atenuat pigmentarea.

Această substanţă întăreşte acţiunea corticosuprarenalei, a cărei insuficienţă determină pigmentaţia addisoniană. E deci locul să ne gîndim la tratamentul corticosuprarenal.

Am prescris bolnavei noastre 30 injecţii de epifizhormon. Am pornit pe de o parte de la antagonismul epifizo-hipofizar admis de unii autori, deşi în parte discutat, de la faptul că mormolocul de broască se albeşte după injecţii de extract de epifiză, şi în fine, de la concepţia că ultimul organ ar face parte din constelaţia feminină a glandelor endocrine.

Rezultatul acestui tratament a fost din cele mai evidente.

De unde înainte de tratament — după injecţiile retrohipofizare în special — pigmentaţia era aşa de accentuată încît nu putea fi mascată şi atrăgea atenţia trecătorilor în aşa măsură încît bolnava se gîndea la sinucidere, în timpul tratamentului pigmentaţia a scăzut în mod simţitor aşa încît poate fi mascată cu uşurinţă şi nu mai atrage atenţia. Bolnava va continua tratamentul.

ОБ ОДНОМ СЛУЧАЕ МЕЛАНОДЕРМИИ ЛИЦА

РЕЗЮМЕ

Авторы приводят случай меланодермии лица, наблюдавшейся у 43-летней женщины, страдавшей также фибромиомой матки. Аддиссонова болезнь отсутствовала. Пурпура в детском возрасте, кровотечения из носа, одностороннее высыпание на лице, сопровождающееся зудом и предшествовавшее появлению меланодермии (носившей двусторонний характер), кожные кровоизлияния в области плеча, — все это указывает, что в данном случае речь идет о существовавшей и в прошлом хрупкости стенок кровеносных сосудов.

Меланодермия значительно усилилась в результате парэнтерального лечения экстрактом задней доли гипофиза, предписанного одним врачом с целью приостановить маточные кровотечения.

Значительное улучшение удалось получить в результате инъекции эпифизарного экстракта.

À PROPOS D'UN CAS DE MÉLANODERMIE FACIALE

RÉSUMÉ

L'auteur présente l'observation d'un cas de mélanodermie faciale, chez une femme de 43 ans, souffrant également d'un fibrome de l'utérus. Elle ne présentait pas de syndrome addisonien. Un purpura dans son enfance, des épistaxis, une éruption faciale prurigineuse unilatérale, ayant précédé la mélanodermie (qui est bilatérale), une hémorragie cutanée brachiale indiquent, chez cette malade, une fragilité vasculaire préexistante.

La mélanodermie s'est beaucoup accentuée par suite d'injections d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, prescrites par un médecin (afin d'arrêter les métrorragies, peut-être).

Une importante amélioration a été obtenue, par contre, à la suite du traitement à l'extrait épiphysaire injectable.

ASUPRA SINDROMULUI UMORAL HIPERCORTICOSUPRARENAL *

Cercetările clinice, histologice, anatomo-patologice, biochimice şi fiziologice au pus din ce în ce mai mult în evidenţă însemnătatea ce revine corticalei suprarenalelor.

Sindromul Addison trebuie considerat, în cea mai mare parte a lui, ca ţinînd de insuficienţa acestui organ.

În acest complex simptomatic clinic şi în urma extirpării suprarenalelor la animale, întîlnim modificări biochimice caracteristice realizînd un sindrom umoral. Acesta este reprezentat în primul rînd prin creşterea însemnată a potasiului sanguin cu scăderea paralelă a sodiului şi clorurilor, scăderea foarte frecventă a colesterolului şi pe cît se pare a lipidelor sanguine în general, scăderea glicemiei, creşterea azotemiei neproteice şi uneori şi a celei proteice şi de asemenea pe cît se pare, a hidremiei. Loeper adaugă creşterea sulfului anorganic şi scăderea celui organic.

Deviaţii de la forma tipică a acestui sindrom se pot întîlni uneori, explicabile poate prin gradul insuficienţei corticosuprarenale, durata ei şi intervenţia unor factori supraadăugaţi.

În general în boala Addison, cel puţin, hiperpotasemia pare mai constantă decît hipocloruremia şi hiponatriemia. În ceea ce priveşte colesterolul sau lipemia se pot găsi uneori valori întrecînd cu mult media normală; astfel într-un caz pe care l-am relatat cu G. Werner lipemia era considerabilă 13,25 g‰ în loc de 7 g‰; colesterolemia era de 2,50 g‰, glicemia de 1,04 g‰, potasemia de 2,01 g‰, calcemia de 0,91 g‰, raportul K : Ca de 2,21 şi clorurile de 5,38 g‰; protidele erau foarte crescute 20,25 g‰.

Totuşi sindromul umoral de care vorbim, rămîne în general destul de caracteristic.

La un tînăr de 17 ani, a cărui greutate este de 54 de kg, pentru o înălţime de 181 cm, şi metabolismul bazal de —29.5%, şi la care ne-am gîndit la o insuficienţă corticosuprarenală, s-a găsit kaliemia serică de

* Comunicare în şedinţa din martie a Societăţii de endocrinologie. Publicată în Acta endocrinologica, 1943, vol. 9, nr. 2.

0,198 g‰, calcemia de 0,100 g‰; raportul K:Ca 1,98; cloruremia 5,50 g‰, colesterolemia de 1,30 g‰, ureea de 0,15 g‰, glicemia de 0,68 g‰.

Sindromul umoral cu creşterea kaliemiei şi a raportului K:Ca, scăderea glicemiei şi a colesterolemiei şi cu clorurile la limita inferioară a normalului par să fie caracteristice în acest caz pentru hipofuncţia corticosuprarenalei.

Este adevărat că ureea nu este crescută, dar tînărul este încă destul de sănătos şi pare că mănîncă puţin.

Se pune problema dacă există şi un sindrom hipercorticosuprarenal. Deşi acest sindrom nu se găseşte descris în mod suficient în diferitele tratate de medicină, inclusiv cele de endocrinologie, credem că putem afirma fără ezitare că un astfel de sindrom există.

Pentru unele informaţii trimitem la *Manualul de endocrinologie,* vol. I (C. I. Parhon).

În prezenta lucrare, voim numai să stabilim că la bolnavii atinşi de acest sindrom clinic se găseşte şi un sindrom umoral adeseori destul de caracteristic.

Astfel, Mc. Quarie, Johnson şi Ziegler au găsit kaliemia scăzută în cazuri de sindrom hipercorticosuprarenal. Marenzi şi Gerschmann, în 5 din 14 cazuri de interrenalism netumoral, au găsit hipokaliemie. Tot astfel Anderson, Haymaker şi Joseph în sindromul Cushing, care pare a consta în cele din urmă dintr-o hiperfuncţie corticosuprarenală, secundară unei alteraţii primitiv hipofizare şi uneori timice.

Pe de altă parte, Tooke, Power şi Kepler au observat că întrebuinţarea corticosteronului cu reducerea simultană a ingestiei de K, determină o retenţie însemnată de Cl, Na şi apă cu creşterea hidremiei plasmice a presiunii venoase. În sindromul umoral hipercorticosuprarenal este vorba deci de modificări ale chimismului sanguin opuse acelora ce le întîlnim în cazurile de insuficienţă corticosuprarenală sau în sindromul addisonian.

Un exemplu este cazul *D.,* 54 de ani, care ne consultă pentru ameţeli şi tendinţă la nesiguranţă în mers. Nu găsim însă nici o manifestare obiectivă nervoasă care să ne arate existenţa reală a unei tulburări de mers sau de echilibru.

Sîntem însă impresionaţi de faptul că bolnavul nostru pentru o talie de 1,69 m, prezintă o greutate de 100,600 kg. Pilozitatea facială pare exagerată. Tensiunea arterială uşor crescută 17,5-8. Amorţeli în mîna stîngă. Bolnavul se plînge şi de o tendinţă la slăbirea forţei musculare. Potenţa sexuală s-ar menţine destul de bine.

Examenul biochimic al sîngelui ne arată următoarele: potasemia 0,145 g‰; cloruri 6,78 g‰; calcemia 0,100 g‰; glicemia 1,37 g‰, colesterolemia 3 g‰; ureea 0,20 g‰.

Deci valori crescute pentru cloruri, colesterol şi glucoză şi din contră o scădere însemnată pentru potasiu şi raportul K:Ca; ultimul element rămînînd în limitele normale.

Opoziția cu sindromul umoral addisonian este evidentă în acest caz.

Ne putem întreba dacă senzația de scădere a forței musculare, de care bolnavul se plînge în mod spontan, nu are raporturi cu scăderea potasemiei amintind din acest punct de vedere hipokaliemia ce se întîlnește la bolnavii cu paralizie periodică [1]).

Un exemplu, mai puțin caracteristic decît cel precedent din punctul de vedere al sindromului umoral, îl găsim în cazul bolnavei *Kr.* (25 de ani), suferind de obezitate și virilism pilar fără semne de tumoare suprarenală.

Dezvoltarea exagerată a țesutului adipos pare a data de la naștere, amintind după datele anamnestice macroliposomia lui Cristiansen.

Examenul biochimic al sîngelui ne arată cele ce urmează: glicemia 108 g‰; colesterolemia 1,80 g‰; calcemia 0,96 g‰; potasemia 0,145‰; K:Ca 1,40; clorurile 5,85 g‰.

Și în acest caz întîlnim o scădere a potasemiei și a raportului K:Ca. De asemenea, glicemia este la limita superioară normală pe cîtă vreme calcemia este ușor scăzută, iar colesterolemia ca și clorurile sînt normale.

Este drept că și colesterolemia este mai degrabă la limita superioară.

În cazul acesta sindromul umoral este mai puțin net dar regăsim totuși valoarea mult coborîtă a potasemiei și a raportului K:Ca și tendința la creștere a glicemiei și a colesterolemiei.

Faptul că sindromul umoral este incomplet exclude diagnosticul de sindrom hipercorticosuprarenal?

După părerea noastră, nu. Într-adevăr nici în sindromul Addison tipic nu întîlnim în mod constant sindromul umoral complet.

Astfel pentru a pune în evidență hipocloruremia este uneori necesar a supune bolnavul la un regim hipoclorurat.

Într-un caz relatat într-o lucrare anterioară, la un bărbat cu obezitate considerabilă, 164 kg pentru o înălțime de 174 cm, potasemia era de 0,127,7‰, glicemia de 1,38 g‰, colesterolemia de 2,23 g‰, clorurile de 5,62 g‰, ureea de 0,64 g‰, acidul uric de 0,040 g‰.

Sindromul umoral hipercorticosuprarenal era reprezentat în acest caz prin scăderea însemnată a potasemiei, creșterea glicemiei și a colesterolemiei.

Creșterea ureii și a acidului uric indică probabil intervenția unui factor renal cu atît mai mult cu cît bolnavul este un mîncător exagerat.

---

[1]) De la prezentarea acestei comunicări am mai observat un caz tipic. Este vorba de un bolnav ce vine la consultație pentru dureri de cap. De vreo trei ani s-a îngrășat mai mult. Prezintă artralgii. Presiunea arterială nu este mare. Pilozitate: moderată pe fața anterioară a trunchiului; lipsește pe spate; moderată pe membre. Nu suportă mîncările grase și sărate. Înălțimea este de 1,75 m, iar greutatea de 91,800 kg. Examenul biochimic al sîngelui ne arată următoarele: glicemie 1,05 g‰, calcemie 0,110 g‰, kaliemie 0,141 g‰, raportul K/Ca 1,04, uree 0,35 g‰, colesterolemia 2,10 g‰ și cloruri 6,0 g‰. Deci glicemie ușor mărită, potasemia și indicele K:Ca scăzut; clorurile aproape de limita superioară.

Evident că participarea rinichiului nu poate fi complet exclusă nici în sindromul umoral hipercorticosuprarenal, în general, şi uneori în acela al insuficienţei corticosuprarenale, dar problema va trebui încă studiată.

În acest din urmă caz s-a notat şi o creştere a hormonului masculin în urină: 20 U şob.‰ în loc de 5—10 U şob.‰.

Aceasta merge de asemenea destul de bine mînă în mînă cu sindromul hipercorticosuprarenal; se ştie că în corticosuprarenală se găseşte hormon masculin şi cunoaştem pe de altă parte virilismul suprarenal.

O fetiţă de 8 ani şi jumătate cu greutatea de 58 kg şi talia de 140 cm, fiica unor părinţi obezi, tatăl cîntărind 116—118 kg şi mama 116 kg, prezintă de asemenea o scădere a potasemiei 0,12 g‰ (în loc de 0,16—0,18 g‰). Colesterina de asemenea uşor crescută dar glicemia era normală (0,87 g‰).

Bolnava *C.*, 37 de ani, 81 kg. Metabolismul bazal —17,1%. Pilozitatea puţin însemnată pe baza superioară, mai accentuată pe gambe. Chvostek II; menstruaţia din ce în ce mai puţină.

Glicemia 1,45g‰; calcemia 0,098g‰; kaliemia 0,142 g‰; K : Ca 1,45; cloruri 7,31g‰; colesterol 1,60g‰.

În acest caz regăsim hipokaliemia, hipercloruremia şi hiperglicemia din sindromul umoral de care ne ocupăm.

Bolnavul *L. P.* are talia de 1,73 m, greutatea de 134,500 kg. Şaua turcească plină de un ţesut osos, neregulat, delimitată în sus. Metabolismul bazal —12,5. Tensiunea arterială 16—11. Maxima s-a ridicat pînă la 25 cm Hg. Somnolenţă, oboseală pînă a nu se putea ridica. În timpul stărilor de slăbiciune, paliditate a feţei şi fiori de frig. Cînd începe să se simtă mai bine, un val de căldură se ridică spre cap. Pofta de mîncare nu este exagerată.

Obezitatea interesează şi faţa şi regiunea cervicală. Forţele sexuale destul de bune. Potasemia 0,140g‰; calcemia 0,11g‰; K: Ca 1,27; cloruri 5,85g‰; glicemia 1g‰; colesterolemia 2g‰.

Deci creşterea colesterolului, glicemia la nivelul superior al normalei, calciul normal, clorurile de asemenea. Scădere însemnată a potasemiei şi a raportului K: Ca. În cazul acesta este logic să admitem un sindrom hipercorticosuprarenal consecutiv unei alteraţii primitiv hipofizare.

Cunoaşterea unui sindrom umoral hipercorticosuprarenal pune o interesantă problemă terapeutică. Pare indicat să se instituie într-un astfel de caz un tratament opus aceluia întrebuinţat cu succes în boala Addison, adică să se restrîngă cel mai mult posibil ingestia sodiului şi a se mări aceea a potasiului.

Într-o discuţie asupra tratamentului unui bolnav atins de sindromul Cushing şi care prezenta o scădere a kaliemiei, Şt.-M. Milcu a propus să încercăm ca tratament o sare de potasiu (tartratul de potasiu). Acest tratament pe care bolnavul nu l-a făcut de altfel decît un scurt timp, n-a dat un rezultat demonstrativ. De atunci am recurs la clorura de potasiu care a determinat la unul din bolnavii noştri pierderea mai multor kilograme fără să-şi fi restrîns alimentaţia. Mai

recent acetatul de potasiu încercat la o femeie obeză, a avut de asemenea ca efect scăderea greutății.

De cînd se întrebuințează în sindromul Addison tratamentul cu hormon corticosuprarenal s-a observat cîteodată apariția unor edeme (Wilder).

Este probabil vorba de o retenție a clorurii de sodiu.

În asemenea cazuri trebuie să renunțăm sau să reducem pentru un timp ingestia acestei sări.

În această ordine de idei ar fi interesant să se studieze în viitor, nu numai conținutul sîngelui în potasiu și sodiu dar să se stabilească în fiecare caz și raportul K : Na.

Pe de altă parte credem că este interesant să atragem atenția asupra prezenței posibile a unei constituții hipercorticosuprarenale în nefritele hidropigene și să se recurgă din punct de vedere terapeutic, în asemenea cazuri nu numai la un regim declorurat, dar și la un tratament cu o sare de potasiu.

Din punct de vedere diuretic, acetatul de potasiu pare cel mai indicat (Zondek).

Trebuie în fine, să ridicăm problema dacă în patogenia edemelor insulinice nu intervine de asemenea o retenție de clorură de sodiu sau o modificare a raportului K : Na în avantajul sodiului.

Se știe că există legături strînse între insulele *Langerhans* și corticosuprarenală, și că injecțiile de insulină determină și ele scăderea kaliemiei.

О ГУМОРАЛЬНОМ ГИПЕРКОРТИКОСУПРАРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

РЕЗЮМЕ

Автор стремился установить, на основании некоторых литературных данных и собственных наблюдений, наличие гуморального гиперкортикосупраренального синдрома, противоположного по своей симптоматике аддиссоновой болезни. Отмечалось главным образом пониженное содержание калия в крови с тендеицией к повышению хлоридов гликемии и холестеринемии. Этот гуморальный синдром может носить также парциальный характер. Снижение содержания калия в крови является наиболее часто встречающимся феноменом, точно также, как повышение содержания калия в крови представляет собой наиболее частое гуморальное измененне при аддиссоновом синдроме. Приводятся соображения о леченни гиперкортикосупраренального синдрома солями калия.

DU SYNDROME HUMORAL HYPERCORTICO-SURRÉNAL

RÉSUMÉ

Se fondant sur certains faits décrits dans la littérature médicale et sur des observations personnelles, l'auteur s'attache à établir l'existence d'un syndrome humoral hypercortico-surrénal, opposé à celui que l'on observe dans le syndrome d'Addison. On remarque notamment l'hypokaliémie, avec tendance à l'augmentation des chlorures, de la glycémie, de la cholestérolémie. Ce syndrome humoral peut être plus ou moins complet. La baisse de la kaliémie en constitue le phénomène le plus fréquemment constaté, tout comme l'hyperkaliémie est la modification humorale la plus fréquente dans le syndrome d'Addison. L'auteur émet des considérations sur le traitement du syndrome hypercortico-surrénal par des sels de potassium.

CÎTEVA CAZURI CUSHING

ASUPRA UNUI CAZ DE BOALĂ CUSHING, ASOCIATĂ CU INFILTRAȚIA EDEMATOASĂ A ȚESUTURILOR *

Pluralitatea tulburărilor endocrine, în boala Cushing, este un fapt cunoscut.

Zondek a descris 3 cazuri de pituitarism bazofil, cu leziuni paratiroidiene (lipomatoză), în suprarenală (hipertrofie) și în tiroidă (atrofie) ; pe cînd, Parhon și Milcu, de altfel ca și alți autori, au observat acest sindrom coexistînd, cu modificări în funcționarea glandelor sexuale și ale pancreasului.

Bolnavul, de care avem să ne ocupăm, este de constituție atletică. Greutatea sa este de 162 kg, iar înălțimea sa de 1,82 m. Fața sa este lărgită (facies în lună plină), tegumentele au o culoare violacee. Abdomenul este enorm, destins iar circumferința sa depășește 140 cm. Țesutul grăsos subcutanat este repartizat uniform iar grosimea lui atinge circa 4 cm. Obezitatea respectă membrele, atingînd mai ales fața și trunchiul.

Pînă la 18 ani, bolnavul a fost sănătos. De la această vîrstă, constată creșterea greutății sale de la 60 la 162 kg, deci o sporire progresivă de peste 100 kg în 8 ani.

În același timp, bolnavul prezintă infiltrația țesuturilor și oligurie, care-l obligă să întrebuințeze fără întrerupere diuretice mercuriale.

De notat că părinții și o soră mai mare a bolnavului sînt sănătoși, însă un colateral dinspre tată ar fi cîntărit nu mai puțin de 200 kg. Se știe de altfel că, în toate marile sindroame endocriniene, intervenția unui factor ereditar nu este rară.

Examenul sîngelui. Calcemia este redusă la 0,082 g‰. Colesterolul este mărit : 2,62 g‰. Pe de altă parte, trebuie să notăm glicozuria de 1,40 g și potasemia de 0,150 g‰.

Poliglobulia, ce se găsește adeseori în pituitarismul bazofil atinge 5 800 000 hematii, la bolnavul nostru.

Seroreacția Bordet-Wassermann este negativă.

Examenul endocrin. Glanda tiroidă palpabilă, însă normală ca volum. Semnul Darlymple, pozitiv, deschizătura palpebrală lărgită. Transpirații exagerate. Chvostek

---

* În colaborare cu Șt.-M. Milcu și I. Copelman. Publicat în Acta endocrinologica, 1944, vol. 10, nr. 3—4.

negativ. Bolnavul a pierdut, la 30 de ani, 9 din dinţii de sus. Unghiile sînt scurte, cianozate.

Timus. Nepercutabil.

Testicule, mici, penisul „în buton". Pilozitatea pubiană rară. Hormonul gonadotrop se elimină sub concentraţia de 5 U (Milcu).

Repartiţia părului pe trunchi şi pe membre este de tip hipercorticosuprarenal.

Ţesutul adipos abundent în regiunea mamară.

Aparatul circulator. Vîrful inimii se găseşte în al 6-lea spaţiu intercostal pe linia axilară anterioară. Zgomotele inimii, normale. Ortodiagrama: diametrul longitudinal 21,5 cm; diametrul transversal 21,3 cm. Tensiunea arterială: 17/10.

Ca şi inima, aorta este mărită în toate diametrele sale. Opacitatea peretelui, de gradul 2.

Electrocardiogramă: ritm sinuzal normal, unda T negativă.

Aparatul renal: bolnavul ingeră 2—3 litri de apă, pe zi, însă diureza se produce numai sub influenţa diureticelor mercuriale. Bolnavul prezintă, la nivelul membrelor inferioare, edeme fără godeu. Setea este diminuată şi densitatea urinară ridicată.

Testul Aldrich şi Mac Clure, practicat de Vlădoianu, a dat rezultatele următoare: antebraţ, 50′; coapse, 50′; torace, 45′. (Rezultatele au fost publicate în teza sa de doctorat intitulată „Testul resorbţiei bulei de edem").

Din punct de vedere al sistemului nervos, notăm cele ce urmează:

Reflex oculo-cardiac: O.

Reflex pilo-motor; apariţie după 10″.

Dunga vasomotorie; apariţie după 7″ cu o puternică vasoconstricţie.

Tulburări deci din partea sistemului nervos vegetativ.

Ne găsim, deci, în prezenţa unui sindrom de hiperanterohipofizar „bazofil", care se manifestă prin sporirea greutăţii (100 kg în 8 ani), prin hipertensiune arterială moderată, prin culoarea violacee a tegumentelor şi megalosplanchnie. Obezitate progresivă cu facies în lună plină, topografie caracteristică.

Cele mai multe din aceste simptome aparţin sindromului Cushing considerat, în genere, ca fiind în raport cu hiperhipofizia bazofilă.

Evoluţia ulterioară. Bolnavul a părăsit spitalul, puţin ameliorat. Am fost informaţi că a decedat cu edeme generalizate, însă predominînd mai ales în regiunea inferioară a abdomenului şi a membrelor inferioare.

Socotim acest caz interesant prin problemele ce le ridică.

Este vorba oare, de o asociaţie a sindromului Cushing cu sindromul hiperhidropexic? Sau este vorba de o simplă complicaţie renală a primului, ceea ce deseori se observă? Sau poate încă ar fi vorba de o triplă asociaţie.

Ne mulţumim să indicăm aceste probleme neavînd putinţa de a le rezolva.

Trebuie de asemenea să ne întrebăm, ce relaţie există între secreţia adiuretinei lui Böltger, hormon al cărui exces de secreţie determină sindromul hiperhidropexic şi producţia de hormon sau de hormoni, a căror activitate excesivă duce la sindromul Cushing? Este vorba oare de celule diferite sau de acelaşi tip celular (celulele cianofile)?

ASUPRA UNUI CAZ DE SINDROM CUSHING TRATAT CU RADIOTERAPIE HIPOFIZARĂ *

Prezentăm un caz de boală Cushing în care tratamentul cu radioterapie hipofizară a produs o transformare importantă a bolnavului, dar a prezentat şi o serie de greutăţi instructive pentru problema tratamentului radioterapic al acestei boli.

Bolnavul *D. F.*, de 20 de ani, se internează în institutul nostru la 22 ianuarie 1952, pentru: acnee generalizată, striuri cutanate roşii, îngrăşare; oboseşte uşor. Antecedentele eredocolaterale: mama este obeză.

În antecedentele personale, se constată: parotidită epidemică la 14 ani, malarie la 15 ani, amigdalite repetate, operaţie de hernie inguinală, dreaptă, la 19 ani.

Istoric. Boala a început în iunie 1950, în timpul muncilor agricole de vară, cu apariţia acneei pe faţă şi torace şi cu modificarea faciesului, care devine rotund, cu obrajii plini şi roşii. În acelaşi timp, începe să se îngraşe (10 kg în total) şi peste cîteva luni, apar striurile cutanate roşii, pe şolduri şi pe flancuri. Bolnavul are cefalee, oboseşte uşor, iar pofta de mîncare creşte. În toamna anului 1951, este operat de hernie inguinală dreaptă, fiind apoi transferat la Clinica dermatologică a Spitalului de stat nr. 1 (Colentina) pentru tratamentul acneei, de unde este trimis la noi.

La examenul general, bolnavul prezintă un facies în lună plină, cu obrajii foarte roşii; foarte numeroase elemente de acnee pe faţă, torace şi membre, numeroase striuri cutanate, late, roşii, violacee pe şolduri şi flancuri, striuri cu aspect „în flacără". Pilozitatea este redusă pe torace şi membre. Ţesutul adipos bine reprezentat, distribuit pe trunchi şi redus pe membre, cu depozite în regiunea cefei şi pe abdomen. T. A., 14—7 cm Hg.

În rest, la examenul endocrin prezintă o tiroidă palpabilă, fără semne funcţionale de hipo sau hiperfuncţie. Caracterele sexuale primare sînt normale, iar funcţional are un deficit sexual.

La examenele viscerale nu prezintă nimic deosebit.

La examenele de laborator făcute, s-a găsit:

Radiografia de şa turcească arată o şa mărită, osteoporotică, cu clinoidele anterioare şi posterioare uşor roase, cu calcifiere intraselară.

Radiografia regiunii renale după retro-pneumo-peritoneu nu arată modificări patologice ale regiunii suprarenale.

Hiperglicemia provocată, cu utilizare arterio-venoasă, fără a avea o curbă tipică artă o utilizare arterio-venoasă deficientă (în sîngele venos 0,91 g‰ — 1,21 g‰ — 1,23 g‰ — 1,30 g‰ — 1,02 g‰ — 0,64 g‰; în sîngele arterial, 1,10 g‰ — 1,16 g‰ — 1,12 g‰ — 1,17 g‰ — 0,95 g‰ — 0,68 g‰).

17-cetosteroizii se elimină în cantitate de 29,5 mg în 24 de ore.

Eliminarea hormonilor gonadotropi prin urină este scăzută sub 5 U şob.‰.

Potasemia este de 0,170 g‰. Colesterolul este de 1,92 g‰. Probele hepatice normale. M. B. —19,1%.

Spermatograma arată 80 000 de spermatozoizi mm^3, cu motilitate 10%; forme normale, 85%; forme degenerate, 15%.

---

* În colaborare cu V. Stănescu, M. Bălăceanu şi T. Roxin. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1954, t. V. nr. 1—2, p. 285.

Profilul antropometric confirmă datele clinice, greutatea depășește cifra normală, perimetrul abdominal este mai crescut (înălțimea, 170 cm ; greutatea, 74,700 kg; perimetrul abdominal 89 cm ; perimetrul toracic, 96 cm).

La 21 februarie se începe tratamentul cu radioterapie hipofizară, efectuîndu-se 16 ședințe a 150—200 r, în total 3 000 r. Tratamentul se termină la 15 martie.

După primele 3 ședințe, bolnavul face o stare febrilă de 38°—39°, care ține 4 zile, bolnavul acuzînd dureri la nivelul maselor ganglionilor inghinali și mai ales axilari. De asemenea se observă o intensificare a colorației striurilor cutanate. Fenomenele au dispărut spontan. În cursul radioterapiei, la 3 martie, dozarea 17 — cetosteroizilor arată o eliminare de 22,7 mg în 24 de ore, iar la 17 martie, imediat după terminarea radioterapiei, eliminarea de 17—cetosteroizi este de 9,6 mg în 24 de ore.

La o săptămînă după terminarea radioterapiei, bolnavul are senzație de frig, uneori fior, urmat de ridicarea temperaturii la 38°—40° seara, concomitent cu o exacerbare a fenomenelor cutanate, cu formarea de elemente papulo-necrotice foarte numeroase, mergînd pînă la mici abcese împrăștiate pe tot corpul. Prezintă de asemenea un edem și eritem al feței, cu aspect de infecție stafilococică. În același timp, se constată că bolnavul are un prurit intens și examenul dermatologic arată elemente de scabie, probabil mai veche și agravate în ultimul timp.

În tot acest timp, bolnavul a început să piardă în greutate, iar culoarea striurilor pălește. T. A. scade la 10—7, eozinofilele ajung la 958 mm^3, 17—cetosteroizii se mențin la 9 mg în 24 de ore.

Se începe tratamentul cu penicilină, 400 000 U în 24 de ore, extract de suprarenală, 2 fiole a 2,5 g glandă proaspătă pe fiolă și vitamina C 2 fiole a 500 mg zilnic și tratamentul local al afecțiunii cutanate, ceea ce duce la o rapidă ameliorare a fenomenelor.

După 2 săptămîni, temperatura se oprește la 37°, menținîndu-se astfel o săptămînă. În tot timpul stării febrile, bolnavul face o oligurie moderată, cu ușoară creștere a uraților. Oliguria se accentuiază la 15 aprilie, ajungînd la 200—300 ml în 24 de ore, cu foarte mare depozit de urați, o dată cu revenirea stării febrile, cu 38°—38,5°. Bolnavul prezintă un punct bazinetal stîng sensibil, nu prezintă edeme ; T. A. este 13—9 cm Hg. Examene de urină repetate arată prezența de depozite de urați, rare leucocite, fără albumină, fără cilindrii, fără hematii. Radiografia renală nu arată semne de calculoză.

Fenomenele au fost interpretate ca un blocaj parțial renal prin săruri în timpul oliguriei de febră și datorită creșterii eliminării de urați, consecutivă radioterapiei.

Oliguria cedează la injecția de novocaină 1% i.v., care duce la creșterea diurezei pînă la 700—750 ml în 24 de ore. Fenomenele de oligurie reapar în zilele în care nu se face injecția de novocaină. Se face infiltrația nervului splanchnic și, în același timp, se administrează 5 g streptomicină, întrucît febra nu cedase la penicilină. Diureza se restabilește imediat după infiltrație, ajungînd la 800—1 000 ml zilnic, iar febra cedează complet.

Bolnavul părăsește institutul la 14 mai 1952, 2 luni după terminarea radioterapiei. În acel moment, pierduse 7 kg în greutate, aspectul era mult schimbat, adipozitatea tronculară și abdominală mult reduse, faciesul pierduse caracterul în lună plină, roșeața obrajilor dispăruse, striurile erau mai palide. Fenomenele cutanate erau aproape vindecate, persistînd numai rare elemente de acnee. T. A. era 13—9, 17-cetosteroizii, 13,91 mg în 24 de ore.

Se reinternează la 15 august 1952, pentru control, după 5 luni de la terminarea tratamentului.

Morfologic, schimbarea constatată este mai evidentă decît după prima internare. Atît caracterul faciesului, cît şi al trunchiului şi al membrului, nu mai amintesc cu nimic aspectul de boală Cushing, pe care îl prezenta bolnavul înainte de tratament. Striurile se menţin, însă sînt palide, iar acneea este aproape dispărută, existînd numai cîteva elemente pe spate. Examenul antropometric repetat arată o greutate de 59,600 kg, faţă de 74,700 kg la prima internare. Perimetrul abdominal, 72 cm, faţă de 89 cm. Perimetrul toracic 88 cm, faţă de 96 cm.

Examenele de laborator au arătat: 17-cetosteroizii, 9,01 mg în 24 de ore, gonadotropii în urină, sub 5 U şob.‰; eoligrama la adrenalină: leucocitele cresc de la 5 300—7 200; eozinofilele scad de la 91 la 62, iar limfocitele, de la 47 la 38; M. B., — 13,5%. În sînge, colesterolul este de 1,93 g‰, ureea de 0,32 g‰; probele hepatice şi examenele de urină nu arată nimic deosebit; hemograma arată o uşoară anemie (3 820 000 hematii, cu 70% hemoglobină, leucocite, 9 600, neutrofile, 61%, leucocite, 29%, monocite, 3%, V.S.E., 7—17 mm).

În ultimele săptămîni, bolnavului îi apar furuncule şi din cînd în cînd, are erupţii urticariene. I se indică un tratament cu calciu, vitamina C şi suprarenală, în urma cărora fenomenele amintite s-au ameliorat.

Părăseşte institutul la 12 septembrie 1952.

În concluzie, este vorba de un caz de boală Cushing în care boala evalua de un an şi jumătate, iar istoricul, în special apariţia striurilor roşii şi creşterea ponderală, arată că boala este în plină evoluţie. Cazul prezenta ca particularităţi clinice, un sistem pilos redus, însă o acnee deosebit de accentuată. T. A. era încă în limite normale. Întrucît s-a găsit o şa turcească mărită şi întrucît retropneumoperitoneul nu arată nimic deosebit, s-a aplicat radioterapie pe regiunea hipofizară. Acest tratament a produs într-un scurt interval de timp o dispariţie a simptomelor, asemănătoare cu cea obţinută după intervenţii chirurgicale în cazurile de extirpări ale tumorilor suprarenale.

După primele şedinţe de radioterapie, bolnavul a prezentat febră, dureri la nivelul maselor ganglionilor limfatici şi intensificarea coloraţiei striurilor, ceea ce s-ar putea interpreta ca o descărcare de corticotrop, deşi şi alte explicaţii sînt posibile.

Imediat după terminarea radioterapiei, bolnavul a prezentat o stare septicemică, iar acneea a devenit necrotică şi s-au format mici abcese pe tegumente. În acelaşi timp, a apărut un prurit şi elemente evidente de scabie. Amintim în această privinţă că în cazul unei fetiţe operate de tumoare suprarenală (caz comunicat de Parhon şi colaboratori), s-a produs după operaţie o transformare similară a acneei, fapt ce poate fi pus în legătură cu scăderea rezistenţei organismului, prin fenomene de hiposuprarenalism.

Datele din literatură referitoare la tratamentul prin radioterapie hipofizară a bolii Cushing sînt contradictorii.

Astfel, Thompson şi Eisenhardt, într-un articol de ansamblu asupra bolii Cushing, făcut în anul 1943 (1), au analizat 18 cazuri de bolnavi trataţi cu radioterapie hipofizară, din care într-unul singur s-a înregistrat o îmbunătăţire trecătoare. În schimb, există cazuri în care acest tratament a produs o completă remisiune a bolii: cazul lui Cushing cu o remisiune de 11 ani, al lui Jàmin (1943), privind un băiat

de 14 ani, al lui Ellman şi Vilvandre (1946), Luft (1946), Pohle şi Weissmann (1950), (2), cu o remisiune de 11 ani şi Decourt şi colaboratori (1950). Este interesant de amintit cazul citat de Lisser (3), la care hipofizectomia parţială a produs o remisiune completă a simptomelor pentru un an, după care s-a produs o recidivă, care nu a fost influenţată de radioterapie.

Credem că rezultatele diferite din literatură se datoresc faptului că boala Cushing este de fapt un sindrom în care leziunea principală poate fi hipofizară, suprarenală şi numai excepţional, timică sau gonadică. Este indicat ca înainte de începerea tratamentului, să se fixeze categoria în care se încadrează cazul respectiv. În acest scop, sînt utile radiografia şeii turceşti, ca în cazul nostru, retropneumoperitoneul, explorarea chirurgicală a suprarenalei. Criteriul propus de Albright, după care în formele hipofizare, 17-cetosteroizii nu sînt interesaţi sau sînt chiar scăzuţi, iar în cele prin tumoare suprarenală sînt crescuţi, nu s-a verificat în cazul nostru, în care originea hipofizară este foarte probabilă şi în care 17-cetosteroizii au fost crescuţi şi au scăzut după radioterapie. De asemenea, trebuie semnalat faptul că această creştere a 17-cetosteroizilor a coexistat cu o scădere a gonadotropului, ceea ce pune în discuţie relaţia susţinută de unii autori între gonadotropi şi 17-cetosteroizi. Un criteriu bun de deosebire între forma hipofizară şi cea prin tumoare suprarenală l-ar putea constitui mai degrabă dozarea corticotropului în sînge.

Trebuie de asemenea să luăm în consideraţie, pentru a putea explica varietatea rezultatelor obţinute prin radioterapie, faptul că dozarea razelor administrate a fost variabilă. Este de amintit cazul citat de Pohle şi Weissmann, în care o modificare s-a produs numai după a patra serie de şedinţe de radioterapie. Mulţi autori recomandă în aceste cazuri doze destul de mari de raze X. Cazul nostru, ca şi altele menţionate în literatură, arată că doza eficace variază foarte mult de la caz la caz şi că o doză mare poate avea riscuri, dacă nu este aplicată treptat, cu pauze mari în care să se controleze efectele. În cazul nostru, o doză relativ mică a produs o transformare rapidă, pînă la fenomene de hiposuprarenalism, iar o supradozare ar fi putut fi fatală.

Eficacitatea tratamentului depinde şi de momentul evolutiv în care este aplicat. Sensibilitatea adenoamelor hipofizare este variabilă nu numai în raport cu varietatea lor, dar şi cu momentul evolutiv. De asemenea trebuie să se ţină seamă că, în cazurile vechi, se organizează leziuni ireversibile în diverse viscere. În cazul nostru, era vorba de un bolnav în plină evoluţie, la care boala nu era prea veche.

Dificultăţile tratamentului, semnalate de cazul nostru, sînt: insuficienţa mijloacelor actuale de control pentru dozarea biologică optimă a cantităţii de raze X; agravarea după tratament a unor focare de infecţie, probabil prin scăderea consecutivă a funcţiei suprarenale sau prin fenomene de denivelare hormonală; de asemenea, descărcarea de acid uric şi uraţi, precum şi de săruri de calciu, pînă la fenomene de blocaj sau calculoză (avînd în vedere că la aceşti bolnavi, eliminarea

de uraţi este iniţial ridicată şi că poate fi ridicată şi mai mult, prin efectul direct al radioterapiei pe ţesuturi, ca şi prin stimularea hormonului corticotrop, produsă după primele şedinţe de roentgenterapie).

BIBLIOGRAFIE

1. Thompson a. Eisenhardt, J. Clin. Endocr., 1943, nr. 3, p. 445.
2. E. Pohle a. A. Weissmann, An. of int. med., 1950, p. 432.
3. L. Lisser, J. nerv. and ment. dis., 1944, nr. 99, p. 727.

CONSIDERAŢII ASUPRA A 12 CAZURI DE SINDROM CUSHING APĂRUT ÎN COPILĂRIE SAU ADOLESCENŢĂ *

Cazurile de sindrom Cushing descrise la copii şi adolescenţi sînt puţin numeroase. Astfel, Farber şi colaboratori (8) au strîns din literatură 27 de cazuri pînă în 1943; Chute şi colaboratori, în 1949 (3), au comunicat al 33-lea caz de Cushing la copii, iar Sacrez şi colaboratori, în 1953 (16), au strîns din literatură 49 de cazuri, dintre care 10 la sugari. La acestea, Falk, 1953 (7), a mai adăugat 3 cazuri personale, iar Bernheim şi colaboratori (1954) (2), încă alte 5 cazuri.

În lucrarea de faţă, se prezintă 12 cazuri studiate în Institutul de endocrinologie, din care trei (nr. 1, 2, 12) au fost comunicate în note separate de Parhon, Angelescu şi colaboratori (13) şi Parhon, Stănescu şi Bălăceanu (14).

Cazurile au fost studiate prin examen clinic, biometric, biochimic, radiologic, dozări hormonale, examen psihologic. La un număr de 5 bolnavi s-au efectuat şi electroencefalograme. La 2 bolnavi s-au urmărit efectele tratamentului chirurgical, iar la 6, efectele röntgenterapiei hipofizare.

Redăm observaţiile clinice, rezultatele diferitelor examene şi ale tratamentelor în cele 12 cazuri.

1) *A. M.*, de 6 ani, se internează pentru obezitate, facies vultuos, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, hipertricoză şi acnee, simptome care au apărut de la vîrsta de 5 ani. În antecedentele eredo-colaterale nu se constată nimic important. Copilul s-a născut la termen, după o sarcină normală, alăptarea a fost maternă; a început să meargă la un an, să vorbească la trei ani; dinţii au apărut la termen. A suferit de adenită submaxilară supurată la 9 luni şi varicelă la un an. La internare, copilul prezintă o înălţime corespunzătoare vîrstei sale, dar o greutate de 29 kg. Diferenţa circumferinţelor bazin-torace este — 5,5 (normal+2,7). Capul este mare, faciesul vultuos, în lună plină, sprîncenele groase, cu tendinţă la unire pe linia mediană. Abdomenul proeminent, membrele relativ scurte. Tegumentele uscate, cianotice, prezintă o acnee accentuată pe faţă, torace şi membrele superioare. Pe buza superioară, regiunea posterioară

---

* În colaborare cu M. Pitiş şi colaboratori. Publicat în Stud. cercet, endocr., 1957, t. VIII, nr. 2, p. 133.

a toracelui, regiunea lombo-sacrată, pubiană și pe membre, prezintă o pilozitate mă-runtă. Adipozitatea are o dispoziție tronculo-facială. Musculatura este bine dezvoltată. La examenul endocrin se constată semne de hipotiroidie (somnolență, tendință la constipație, tegumente uscate, reci). Semnul Chvostek este negativ, timusul percutabil pe un lat de deget, parasternal. Aspectul feței, hipertricoza, acneea, distribuția obezității, tensiunea arterială cu maxima 14—16 cm Hg și minima 8—9 cm Hg trădează o hiperfuncție suprarenală. Nu prezintă striuri atrofice. Testiculii sînt dezvoltați corespunzător vîrstei ; penisul este însă mult mărit ; pilozitatea pe buza superioară și regiunea pubiană este prezentă. Vocea, îngroșată. La examenul visceral și neurologic nu se constată nimic patologic. Examenele de laborator au arătat : un metabolism bazal =+7,1%, V.S.H., hemograma, ureea, hiperglicemia provocată, fosfataza, dozările de Ca, K, Mg., P, în limite normale ; colesterolemia = 2,52 g‰ ; dozarea — 17-cetosteroizilor = 6 mg în 24 ore. Radiografia șeii turcești este normală. Cartilajele de creștere sînt deschise. Gradul de maturare a nucleilor de osificare ai corpului corespunde vîrstei de 7—8 ani. Retropneumoperitoneul indică o formație tumorală deasupra rinichiului stîng. Se face intervenție operatoare și se găsește o formație tumorală cu o greutate de 14,6 g, care este extirpată. Examenul anatomo-patologic a arătat un epineform difuz, incapsulat, cu structură trabeculară și reticulară. Evoluția postoperatoare a fost bună (deși cu unele momente critice), datorită unui tratament susținut cu seruri s.c. și i.v., doze mici și fracționate de D.O.C.A., vit. C, adrenalină (pentru înlăturarea unui hiposuprarenalism acut), amidopirină, criogenină (ca antitermice, cînd temperatura depășea 39°), citrat de Na în doze mari pentru a evita trombozele, penicilină și streptomicină pentru prevenirea complicațiilor septice. După 5 zile de la intervenție, cianoza feței a scăzut, pilozitatea pe buza superioară a început să cadă, acneea a diminuat. La 30 de zile de la operație, bolnavul a scăzut în greutate cu 2,5 kg ; 17-cetosteroizii au ajuns la 1,5 mg în 24 ore. Revenit la control după 5 luni, aspectul bolnavului este atît de schimbat, încît îl face aproape de nerecunoscut : greutatea 18,4 kg, 17-cetosteroizi 1,24 mg în 24 ore, colesterol 1,37g‰. Psihicul foarte mult schimbat.

2) *A. M.,* de 3 ani, a fost totdeauna mai dezvoltată ca ceilalți copii de vîrsta ei. La naștere prezenta pe față o erupție eritematoasă. Dinții i-au apărut la termen. A mers și a vorbit la timp. La un an și jumătate are o tuse convulsivă care ține 6 luni. Din această perioadă creșterea copilului se accelerează, îi apar caractere sexuale secundare, hipertricoză și acnee generalizată ; vocea i se îngroașă. Tatăl copilului a avut un lues tratat ; fratele ei, de un an și 5 luni, este sănătos. La examenul clinic, fetița prezintă o greutate corespunzătoare vîrstei de 9 ani și o înălțime de 5 ani. Fața este vultuoasă, în lună plină, cu trăsături îngroșate, acnee și comedoane. Tegumentele sînt aspre ; pe tot corpul prezintă o pilozitate discretă, mai accentuată pe membre. Pilozitatea axilară și pubiană este asemănătoare femii adulte, prezintă *genu varum* și picior plat bilateral. Vocea este groasă, cu note masculine ; tensiunea arterială 15—3 cm Hg. Copilul este greoi în mișcări, somnolent ; are o tiroidă mică ; puls 120. La examenul ginecologic se notează pilozitate pubiană cu inserție de tip feminin. Vulva corespunzătoare vîrstei adulte, clitorisul hipertrofiat. Acidofilia vaginală a arătat rare acidofile superficiale și profunde. Uterul nu a putut fi delimitat. La examenele de laborator se constată : R.B.W., negativ ; M.B.,+ 19,9%, dozările de Ca, K, Mg sînt în limite normale ; glicemia, 0,88% ; 17-cetosteroizii, 29 mg în 24 ore. Eoligrama = leucocite, 14 400, eozinofile 19. După 3 ore de la injecția de insulină, leucocitele cresc pînă la 18 500,

eozinofilele la 18. Hemograma: hematii 4 880 000, hemoglobină 90%, valoarea globulară 0,9; leucocite 17 800, neutrofile 45%, eozinofile 12%, monocite 7%, limfocite 36%. V.S.H. 2mm/oră. Radiografia craniană de profil a arătat o slabă precizare a suturilor craniului. Șaua turcească are dimensiuni normale, dar prezintă o lamă patrulateră și clinoidele anterioare îngroșate. Radiografia efectuată după insuflația retroperitoneală a arătat o tumoare suprarenală dreaptă. Gradul de maturare a nucleilor de osificare ai carpului corespunde vîrstei de 8—10 ani, iar dezvoltarea dentară vîrstei de 3—6 ani. Se intervine operator și se extirpă un adenocarcinom de mărimea unei mandarine. La 5 luni după operație, bolnava este mai slabă cu 7 kg. Pilozitatea a scăzut mult, fața are un aspect infantil. Dozările de 17-cetosteroizi au scăzut la 1,7 mg; persistă vocea groasă, iar acneea pe care o prezenta este infectată și transformată într-o piodermită generalizată. Aceasta nu a cedat la tratamentul cu antibiotice decît atunci cînd s-au adăugat și injecții cu extracte totale de suprarenală.

3) *R. M.*, de 8 ani. A avut o dezvoltare normală pînă la 7 ani, cînd a început să se îngrașe progresiv într-un ritm rapid. La scurt timp după creșterea în greutate a început să-i apară o pilozitate discretă pe buza superioară, de-a lungul coloanei vertebrale, în regiunea pubiană și pe membre. Părinții copilului au înălțime și greutate în limite normale. Fratele, de 2 ani, este normal dezvoltat. Pacienta s-a născut la termen, după o sarcină normală. A suferit de tuse convulsivă și rujeolă. La examenul clinic se constată că are o înălțime corespunzătoare vîrstei de 6 ani și o greutate ce ar corespunde vîrstei de 8 ani (23,4 kg). Diferența diametrelor biacromial-bitrocanterian, este 4,3 (normal 5,4), iar diferența circumferințelor bazin-torace + 0,5 (normal 4). Faciesul este vultuos, în lună plină. Pe buza superioară prezintă o schiță de pilozitate. Se mai observă o pilozitate moderată de-a lungul coloanei vertebrale și pe membre; pe față și trunchi prezintă o acnee accentuată. Pe coapsa stîngă cîteva striuri cutanate violacee, foarte discrete. Țesutul adipos are o dispoziție tronculo-facială, predominant perimamară și abdominală, prinzînd și rădăcina membrelor. Prezintă *genu valgus* și o schiță de picior plat. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. Pulsul 68 pe minut, T.A. 12/8 cm Hg; tiroida palpabilă. Pacienta este liniștită, doarme foarte bine, tegumentele sînt aspre, uscate, tranzitul intestinal normal. La examenul ginecologic se notează o pilozitate pubiană incipientă, clitorisul hipertrofic în raport cu aspectul infantil al vulvei. La tactul rectal se constată un uter mic cît o alună, liber latero-uterin. Acidofilia vaginală, 77%. Glandele mamare prezintă doi noduli adipoși; areola are un diametru de 2 cm, mamelonul este mic. La examenele de laborator se constată o reacție B.W. negativă, M.B. de 6, 1%, dozările de Ca, P, normale, fosfataza 3,7U, glicemia 0,29 g‰; dozările hormonale au arătat: 17-cetosteroizi = 3,96 mg în 24 ore, foliculina sub 40 U șob., prolan sub 5 U. Eoligrama: leucocite 8 440, eozinofile 80. După 3 ore de la injecția de insulină: leucocite 12 000, eozinofile 20. Hemograma: hematii 4 320 000, leucocite 8 200, neutrofile 60%, eozinofile 0, limfocite 30%, monocite 10%. Examenul fundului de ochi arată venele ușor dilatate. Șaua turcească este mică, cu contur regulat. Gradul de maturare a nucleilor de osificare corespunde vîrstei de $4^1/_2$ ani. Radiografia făcută după insuflație retroperitoneală în incidența O.A.D. arată o opacitate rotundă de mărimea unei nuci mici, neclar delimitată și neomogenă la polul superior al rinichiului stîng. Electroencefalograma a arătat un traseu normal pentru vîrsta bolnavei. La examenul psihologic s-a constatat un ritm psihomotor lent, posibilități intelectuale corespunzătoare vîrstei, tipul de sistem nervos intermediar echilibrat inert. Se face o laparotomie exploratoare în urma imaginii radiologice și se constată o su-

prarenală de aspect și dimensiuni normale. Pacienta părăsește spitalul la cerere. Evoluția sa nu a mai putut fi urmărită.

4) *C. I.*, de 14 ani. Se internează pentru creștere în greutate, cu oprirea creșterii în înălțime, pilozitate abundentă și cefalee. Toate aceste simptome evoluează de la 11 ani; tot de atunci devine mult mai puțin vioaie, mai serioasă. Pacienta nu a avut nici o boală infecto-contagioasă. Are două surori și trei frați normal dezvoltați; tatăl sănătos, mama oarbă de cîțiva ani. La examenul clinic se constată că are înălțimea corespunzătoare vîrstei de 10 ani (130,5 în loc de 151,12 cm). și o greutate corespunzătoare vîrstei (45 kg). Fața este rotundă, în lună plină, vultuoasă. Sprîncenele sînt bine conturate, cu tendință la îmbinare pe linia mediană. Tegumentele sînt aspre, cheratozice, mai ales la extremități. Pe flancuri și coapse se observă cîteva striuri violacee. Pe buza superioară prezintă o schiță de pilozitate; pe membre și spate pilozitatea este mai abundentă. Pe frunte și torace se observă cîteva elemente de acnee. Adipozitatea are o dispoziție predominant tronculo-facială, cu tendință la șorț suprapubian, respectînd extremitățile. Pacienta acuză o cefalee rebelă la tratamentul cu antinevralgice, care apare aproximativ o dată pe săptămînă și ține aproximativ cîteva ore. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. Pulsul 70, T.A. 10/6 cm Hg, 13/8 cm Hg. Prezintă semne discrete de hipotiroidie: tegumente aspre — are somn bun; este friguroasă și foarte liniștită. Tiroida nu este palpabilă. Semnul Chvostek este negativ. La examenul ginecologic se notează o pilozitate pubiană abundentă și pilozitate perivulvară. Țesutul adipos este abundent la nivelul labiilor mari, care sînt intens pigmentate; vulva este infantilă, nimfele mici, schițate, pigmentate; clitoris hipertrofiat in raport cu restul organelor genitale externe. La tact rectal nu se palpează vreo formație pelvină ce s-ar identifica cu corpul uterin. Acidofilia vaginală = 10%. Pacienta este amenoreică primară. Pilozitatea axilară este bine reprezentată. Glandele mamare sînt puțin dezvoltate, prezentînd mult țesut adipos; areola are un diametru de 1 cm cu mamelon mic. La examenele de laborator se constată o reacție B.W. negativă, M.B., — 10%, dozările de Ca, P, K, Mg, fosfataza, în limite normale. Hiperglicemia provocată: 0,90‰, 1,37, 1,04, 1, 0,93. Proteinele sanguine 7 g%. Colesterolul 2 g‰. Dozările hormonale: 17-cetosteroizii 17,7 mg în 24 ore (47%, 53%). Foliculină sub 40 U. șob. Prolan sub 5 U șob. Eoligrama: leucocite 10 900, eozinofile 50. După 3 ore de la injecția de adrenalină: leucocite 17 000, eozinofile 44. Hemograma: hematii 4 070 000, hemoglobina 80%, valoare globulară 1, leucocite 8 500, neutrofile 54%, eozinofile 0%, limfocite 32%, monocite 4%, V.S.H. 6 mm după o oră, fund de ochi normal. La radiografia craniană de profil se notează doar îngroșarea ușoară a lamei patrulatere a șeii turcești. Cartilajele de creștere ale genunchilor sînt mult reduse în dimensiuni, parțial osificate. Radiografia corpului arată de asemenea osificarea parțială a cartilajelor. Radiografia efectuată după insuflarea retroperitoneală nu a evidențiat nici o formațiune suprarenală. Laparotomia exploratoare găsește suprarenale de aspect normal. De notat însă că după laparotomie au apărut dureri lombare și calciurie intensă, pentru care pacienta a făcut un tratament cu calciu și testosteron. Electroencefalograma a arătat un traseu clar, așa cum se vede în multe cazuri de Cushing. Examenul psihologic a pus în evidență un puternic sentiment de inferioritate fizică, voință slabă, dependență față de familie. Prezintă un tip de sistem nervos slab, inert. După efectuarea analizelor, pacienta a început un tratament cu röntgenterapie hipofizară în trei serii, în total de 10 300 r. După efectuarea acestui tratament, rezultatele sînt următoarele: fața foarte vultuoasă, pilozitatea mai abundentă, greutatea și tensiunea arterială nemodificate, de

asemenea eoligrama și hiperglicemia. Striurile, care erau puțin abundente la începutul internării, au pălit. Tegumentele sînt mai pigmentate, prezintă în plus eczemă pe jumătatea superioară a hemitoracelui drept. Dozările de 17-cetosteroizi au scăzut la 10,78 mg în 24 ore. Calciuria intens pozitivă.

5) *C. O.*, de 14 ani, se internează pentru îngrășare și apariția unor striuri violacee. In antecedentele eredo-colaterale nu se notează nimic important. Pacienta a avut la 5 ani scarlatină și tuse convulsivă, la 8 ani parotidită epidemică și rujeolă, la 9 ani varicelă. Menstra i-a apărut la 13 ani. De atunci a început să se îngrașe și să-i apară striuri roșii pe șolduri și pe coapse. La examenul clinic se constată că are o înălțime de 147,7 cm și o greutate de 62,2 kg. Diferența diametrelor biacromial-bitrohanterian = 1,5 (normal 3,6). Diferența circumferințelor bazin-torace = 8,5, deci în limite normale. Pacienta prezintă un facis vultuos, tegumentele sînt aspre iar la extremități cianotice; țesutul adipos are o distribuție tronculo-facială, respectînd membrele. Pe abdomen, coapse, glande mamare, prezintă numeroase striuri roșii. Pe buza superioară se observă o pilozitate discretă. Inserția pubiană este de tip feminin. Tiroida este mică, semnul lui Chvostek negativ. T.A., 13—9 cm Hg. Organele genitale sînt dezvoltate ca pentru vîrsta adultă. Pacienta prezintă un grad de macromastie cu areola mare. La examenul visceral și neurologic nu prezintă nimic patologic. Eoligrama: leucocite 7 000, eozinofile 187. După 3 ore de la injecția de insulină, leucocite 8 200, eozinofile 102. Dozările de 17-cetosteroizi 2,56 mg în 24 ore. M.B., + 4,6%. Radiografia șeii turcești a arătat o șa de dimensiuni normale. Cartilajele de creștere sînt pe cale de osificare completă.

6) *W. V.*, de 18 ani, prezintă o dezvoltare normală pînă la 12 ani. De atunci, se observă că nu mai crește în înălțime, se îngrașă progresiv și îi apare pilozitate pubiană, care se accentuează, totodată apărînd pilozitate și pe coapse, fese, buza superioară. Tot de atunci se plînge de dureri în articulațiile tibio tarsiene iar de la 7 ani durerile apăr și în regiunea lombară. In antecedentele eredo colaterale nu se notează nimic important. Pacienta a avut o creștere progresivă și normală pînă la 12 ani. A suferit de scarlatină la 10 ani. Este amenoreică primară. La examenul clinic se constată că are o înălțime de 134 cm (corespunzătoare vîrstei de 11 ani) și o greutate de 52 kg. Diferența diametrelor biacromial și bitrocanterian este de 4,2 (normal 2,6), iar a circumferințelor bazin-torace-1 (normal, 11,3). Faciesul este vultuos, adipozitatea are o dispoziție prodominantă tronculo-facială, cu respectarea membrelor. Prezintă o cifoză cervico-toracică. In regiunea abdominală se observă mici striuri violacee. Pe buza superioară, bărbie, pe trunchi și pe coapse prezintă o pilozitate măruntă; în regiunea pubiană, pilozitatea are o inserție de tip intermediar. Pacienta acuză cefalee rebelă la tratamentul obișnuit. Examenul visceral nu a pus în evidență nimic patologic. T.A. 16/10 cm Hg. Puls 80 pe minut. Pacienta nu prezintă semne de hiper- sau hipofuncție tiroidiană. Semnul Chvostek negativ. Organele genitale externe de aspect normal. Uterul de mărimea unei alune, amenoree primară, acidofilie vaginală 3%. Glandele mamare sînt normal dezvoltate, cu areolele mari, prezentînd numeroși tuberculi Montgomery, și venectazii periareolare. Radiografia craniului de profil a arătat un craniu de formă și dimensiuni normale. Sinusurile frontale, maxilare și sfenoidul sînt slab pneumatizate, clare. Șaua turcească este mică. Se observă osteoporoză în regiunea șelară. Cartilajele de creștere sînt mult reduse în lărgime. Radiografia coloanei vertebrale de față a arătat corpurile vertebrale micșorate în înălțime și cu o transparență mai mare

la razele X. Discurile vertebrale mărite, atingînd aproape înălțimea corpurilor vertebrale, mai ales în regiunea lombară. În profil, vertebrele în formă de lentilă biconcavă; vertebra a XI-a turtită antero-posterior, are marginea anterioară slab delimitată. Vertebra a XII-a are aspect cuneiform. Hemograma, V.S.H., dozările de Ca, P, K, Mg, probele hepatice, ureea sînt normale. Colesterolul, 3,15 g‰. Glicemia, 0,93 g‰. Proteinele sanguine, 7,3 g%. M.B., — 5,7%; 17-cetosteroizii, 16 mg în 24 ore. Eoligrama: leucocite 7 600, eozinofile 50, limfocite 37%. După 3 ore de la injecția cu insulină, leucocite 8 000, eozinofile 50, limfocite 33%. După insuflația retroperitoneală, radiografia arată rinichiul drept înconjurat de o bună imagine gazoasă cu polul superior liber; rinichiul stîng nu poate fi delimitat la 3 cm de marginea stîngă a coloanei vertebrale. În dreptul vertebrelor X—XII se distinge o formațiune rotundă de contur net, de mărimea unei mandarine. Laporotomia exploratoare, nu a pus în evidență vreo formațiune tumorală. De notat însă că după intervenția operatoare, osteoporoza se accentuează, durerile lombare devin mai intense, fapt pentru care bolnava este reținută timp mai îndelungat la pat, făcîndui-se un tratament cu testosteron, calciu, vitamina D. Apoi se începe un tratament röntgenterapic pe regiunea diencefalo-hipofizară în ședințe de 150—200 r; după 3 000 r tratamentul a fost întrerupt, din cauza unei reacții edematoase în fundul de ochi. După acest tratament nici un fenomen clinic nu s-a ameliorat. Dozările de 17-cetosteroizi și eoligrama au rămas nemodificate.

7) *M. L.*, de 15 ani, a avut o dezvoltare normală pînă la 11 ani, cînd după o perioadă de creștere mai intensă, creșterea în înălțime se oprește și bolnavul începe să cîștige în greutate. În antecedentele eredo-colaterale și personale nu se notează nimic important. La internare, bolnavul prezintă o înălțime de 145 cm (corespunzătoare vîrstei de 13 ani) și o greutate de 55 kg. Diferența diametrelor biacromial-bitrocanterian = 5, a circumferințelor bazin-torace — 9,5 (normal 4,3). Adipozitatea are o dispoziție tronculo-facială, respectînd extremitățile. Pe torace prezintă urmele unei erupții acneice; pe flancuri se observă discrete striuri violacee. Pacientul prezintă o pilozitate măruntă pe torace, de-a lungul coloanei vertebrale și pe membre; pilozitatea pubiană și frontală are o inserție de tip intermediar, pilozitatea axilară este prezentă. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. Prezintă o tensiune arterială oscilantă: 14/8 cm Hg, 17/11 cm Hg, 18/12 cm Hg. Pulsul variază în jurul lui 68. Tiroida nu este palpabilă. Pacientul este bradikinetic și bradipsihic. Somnul este bun. Semnul Chvostek negativ. Testiculele sînt mici pentru vîrsta lui, penisul de asemenea mic (ar corespunde vîrstei de 11—12 ani). Examenele de laborator au arătat un metabolism bazal de +3,6%, hiperglicemia provocată = 0,86, 1,32, 1,39 1,25, 1,20. Colesterolul 1,96 g‰. Hemograma: hematii 5 140 000, hemoglobina 92%, valoarea globulară 0,9, leucocite 9 200, neutrofile 61%, eozinofile 1%, limfocite 37%, monocite 1%. Eoligrama: leucocite 7 100, eozinofile 28; după 3 ore de la injecția cu insulină: leucocite 11 200, eozinofile 15. Radiografia șeii turcești a arătat o șa normală, cu proces osteofit retroselar. Cartilajele de creștere sînt prezente. Nucleii de osificare sînt normal dezvoltați. Radiografia efectuată după retropneumoperitoneu a arătat o imagine suspectă de hiperplazie suprarenală stîngă, care nu s-a verificat prin laparotomia exploratoare. De remarcat că după intervenția operatoare bolnavul acuză ușoare dureri lombare. După efectuarea analizelor, i s-a aplicat bolnavului un tratament radioterapic pe regiunea hipofizară, în ședințe de cîte 150—200 r, în total 4 300 r; în timpul tratamentului, durerile lombare se accentuează, iar la radiografia regiunii lombo-sacrate se constată un grad de osteoporoză și tendință la turtirea vertebrelor. De asemenea se observă imaginea unui calcul

bazinetal. Trebuie subliniat că radiografia făcută la internare după insuflația retroperitoneală nu a arătat nici o imagine patologică la nivelul bazinetului și coloanei. Ulterior, pacientul a eliminat doi calculi bazinetali. La sfîrșitul tratamentului nu s-a constatat nici o modificare a aspectului clinic și nici o ameliorare a examenelor de laborator.

8) *M. G.*, 23 de ani, a avut o dezvoltare normală pînă la 9 ani. De atunci, după spusele pacientului, după un vaccin, începe să se îngrașe treptat, observă încetinirea ritmului creșterii și apariția pilozității pe trunchi și față. La 12 ani se operează pentru apendicită și, după această operație, creșterea în greutate se accentuează. În antecedente se notează tuse convulsivă și varicelă la 5 ani, dureri reumatismale și pleurită la 12 ani și nefrită acută la 13 ani. În antecedentele eredo-colaterale se constată că cei 4 frați ai săi sînt normal dezvoltați. Un unchi din partea tătălui avea o statură mică, totuși în limite normale. Se internează pentru prima oară la vîrsta de 12 ani, cînd pacientul are o înălțime corespunzătoare vîrstei de 7—8 ani și o greutate de 37 kg. Fața bolnavului este plină, vultuoasă, cu pliu adipos submentonier. Sprîncenele sînt groase, cu tendință la unire pe linia mediană. Pe buza superioară prezintă o schiță de pilozitate. Adipozitatea tronculară este accentuată, avînd o dispoziție perimamară și abdominală. Pe flancuri, în regiunea antero-externă a coapselor și antero-internă a brațelor prezintă rare striuri cutanate violacee. Pilozitatea moderată pe torace este mai accentuată în regiunea lombo-sacrată și pe membre; perii axilari sînt prezenți, perii pubieni de asemenea, avînd o topografie feminină. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. T.A. este oscilantă, maxima cea mai ridicată fiind 20 și minima 14 cm Hg. La examenul andrologic s-a notat testiculi relativ mici, un penis cu o lungime de 5 cm. Examenele de laborator au arătat: B.W., negativ; M.B., — 22%; glicemie, 1,38‰; colesterol 2,60 g‰. Hemograma: hematii 5 204 000, leucocite 6200, valoarea globulară 0,96, neutrofile 69%, eozinofile 2%, limfocite 26%, monocite 3%. La radiografia șeii turcești s-a observat o șa mai mică, cu apofizele clinoide și lama patrulateră îngroșată și transparență crescută la razele X. Sinusul sfenoidal slab dezvoltat. Laparotomia exploratoare, efectuată peste 2 ani (la 14 ani), nu a pus în evidență nici o formație tumorală a glandelor suprarenale. Pacientul a urmat de atunci diverse tratamente, printre care și 10 ședințe de radioterapie hipofizară (în total 1 000 r), timus, testosteron, tiroidă, fără efect prea evident. Tratamentele au fost urmate cu intermitențe, nici unul din tratamente nefiind prea susținut. Este revăzut după 11 ani, adică la 23 ani, cînd revine pentru scădere în greutate și astenie. La reinternare, bolnavul are o înălțime corespunzătoare vîrstei de 9—10 ani și o greutate de 44 kg. Adipozitatea păstrează aceeași topografie, deși este mult diminuată; striurile cutanate sînt palide; pilozitatea, redusă pe torace este mai pronunțată pe membre și regiunea lombosacrată. Faciesul nu mai este vultuos, T. A., 12/7 cm Hg, pulsul, 80, M. B., + 3,1% Hiperglicemia provocată: 0,82, 0,98, 1,20, 0,91, 0,69, după 3 ore de la ingerarea glucozei. Hemograma: hematii, 3 840 000; Hb, 74%; valoarea globulară, 0,9; leucocite, 5 900; neutrofile, 54%; eozinofile, 4%; limfocite, 36%; monocite, 6%. Eoligrama: 120. Dozările hormonale: prolan sub 5 U șob., 17-cetosteroizii 4,51 mg, fenolsteroizii 49,4γ. Spermatograma a arătat o oligospermie cu astenospermie. Șaua turcească este mică, cu transparență crescută la razele X; cartilajele de creștere ale genunchilor sînt închise. Radiografia coloanei lombare a arătat reducerea corpurilor vertebrale, cu aspect rarefiat al trabeculilor. Discurile vertebrale sînt mai înalte decît limita normală. Electroencefalograma a pus în evidență un focar iritativ la nivelul unui punct de convergență al căi-

lor corticosubcorticale (leziuni la nivelul talamusului ?), imaturitate neuronală. Deci, bolnavul revine într-un moment cînd suprarenalele par a fi trecut din faza hiperfuncțională, într-o fază ușor hipofuncțională; pacientul scade în greutate, T. A. 12/7 cm Hg, dozările de 17—cetosteroizi sînt scăzute (4,51 mg), eozinofilia crescută, spermatograma deficitară.

9) *I. E.*, de 18 ani, s-a dezvoltat normal pînă la vîrsta de 16—17 ani. A fost menstruată la 14 ani, a avut cicluri neregulate (perioade de amenoree de 2—8 luni). Nu a suferit de nici o boală infecto-contagioasă. Părinții sînt normal dezvoltați. La vîrsta de 17 ani, pacienta observă o schimbare a feței, care devine vultuoasă, și apariția unei pilozității mai abundente pe membre, spate și buza superioară. Tot de atunci îi apar striuri violacee, pe coapse și șolduri și o eczemă eritemato-pruriginoasă la nivelul mîinii și piciorului stîng. Prezintă o înălțime corespunzătoare vîrstei și o greutate corespunzătoare înălțimii. Indicii de sexualitate sînt în limite normale. Fața este rotundă, vultuoasă, prezentînd o pilozitate discretă pe buza superioară și bărbie; tegumentele sînt foarte aspre, descuamate, roșii pe mîini și antebrațul stîng (diagnosticul dermatologic: leziuni de pelagră și stafilococie secundară). Pe șolduri și la rădăcina membrelor prezintă foarte numeroase striuri cutanate, violacee. Pe față, torace și regiunea fesiera se observă numeroase elemente de acnee. Pilozitatea, moderată în regiunea sacro-lombară și pe linia albă, este relativ abundentă pe gambe; pilozitatea axilară este de asemenea abundentă. Adipozitatea în limite normale, este dispusă în special periabdominal; membrele sînt subțiri. Pacienta acuză o cefalee rebelă la tratamentul cu antinevralgice. T. A. este oscilantă (16/10 cm Hg, 12/8 cm Hg, 14/8 cm Hg). Pulsul se menține în jurul lui 70 pe minut. Prezintă inapetență destul de accentuată și balonări postprandiale; la examenul de laborator s-a constatat o anaciditate gastrică la toate probele. Pacienta este bradipsihică, bradikinetică și friguroasă. Tegumentele sînt aspre, tiroida nu este palpabilă. Semnul Chvostek este negativ. La examenul ginecologic se notează pilozitate pubiană de tip intermediar, striuri roșii pe fața internă a coapselor, nimfe mari, pigmentate, clitoris hipertrofiat; la tactul rectal se constată un uter de volum normal. Acidofilia este de 8%. Pacienta are o amenoree secundară de 4 luni. Bolnava mai prezintă o anizomastie, glanda mamară dreaptă fiind mai mare. Țesutul glandular este redus, fiind prezent mai mult țesut colagen. La examenele de laborator se constată: M. B., +5,1%, dozările de Ca, P, K, în limite normale, hiperglicemia provocată de asemenea normală. Hemograma: hematii, 4 167 000; Hb., 85%; valoare globulară, 1; leucocite, 6 300: neutrofile, 70%; eozinofile, 0; limfocite, 24%; monocite, 6%. Eoligrama: leucocite, 6 880; eozinofile, 97. După 3 ore de la injecția de adrenalină: leucocite, 15 000; eozinofile, 25. Dozările de prolan: sub 5 U șob., foliculina: sub 40 U șob.; 17—cetosteroizii, 15,36 mg în 24 ore. Radiografia șeii turcești normală. Cartilajele de creștere ale genunchilor au fost închise. Radiografia efectuată după insuflarea retroperitoneală nu a arătat nici o formație suprarenală. Electroencefalograma prezintă un traseu plat cu un ritm de bază instabil, cu o frecvență între 4 și 17 cicli pe secundă, întrerupt de unde lente supravoltate. Examenul psihologic a constatat că pacienta prezintă posibilități intelectuale mai scăzute, voința deficitară, ritm psihomotor lent, tip de sistem nervos slab. După efectuarea analizelor i s-a aplicat un tratament radioterapic pe hipofiză, în total 44 ședințe de cîte 150—200 r/ședință, în trei serii, cu pauză de 2—3 luni între serii. În timpul primei serii de radioterapie, bolnava a făcut și un tratament cu vitamina PP și apoi cu anatoxină stafilococică, după care leziunile cutanate se ameliorează mult. În urma acestui tratament, bolnava cîștigă în greutate 5 1/2 kg, realizînd astfel și adipozitatea din

sindromul Cushing. După a doua serie de ședințe, pacienta acuză dureri lombare și calciuria devine pozitivă. La sfîrșitul tratamentului, după 7 000—8 000 r, rezultatele sînt următoarele : faciesul este vultuos, greutatea de 53,3 kg, dozările hormonale sînt nemodificate ; a dispărut însă acneea, iar striurile au pălit. Tensiunea arterială se menține la 12/2 cm Hg, menstra prezintă cicluri prelungite (4—5 luni).

10) *R. B.*, de 17 ani, a avut o dezvoltare relativ normală pînă la 15 ani. La această vîrstă, în urma unor băi sulfuroase și iodurate, făcute pentru dureri reumatismale (?), a început să se îngrașe, fața a devenit în lună plină, i-a apărut o acnee intensă pe față și trunchi și după un an numeroase striuri violacee pe coapse și flancuri. In antecedentele eredo-colaterale se notează constituția hipercorticosuprarenală a tatălui, obezitate și un caz de acromegalie la rudele din partea tatălui ; sora de 23 ani, este normal dezvoltată. Pacienta a avut o luxație congenitală, redusă la 2 ani ; a suferit de varicelă și rujeolă la 8 ani, oreion la 13 ; pubertatea i-a apărut la 14 ani, cu ciclu neregulat de 30—45 zile și flux moderat. La internare prezintă o înălțime de 149 cm și o greutate de 45 kg. Diferența circumferințelor bazin-torace = 8 (normal 10,9), diferența diametrelor biacromial-bitrocanterian = 3,5 (normal 2,6). Fața este rotundă, în lună plină și ușor vultuoasă. Tegumentele sînt aspre, cheratozice. Pe față și trunchi se observă numeroase elemente de acnee. Sprîncenele sînt dese, cu tendință la unire pe linia mediană; pe buza superioară și pe bărbie se observă o pilozitate discretă, care există și în regiunea sternală și pe spate ; pilozitatea membrelor este mai accentuată. Pe regiunea internă a coapselor, pe flancuri, pe gambe chiar, se constată numeroase striuri violacee lungi de 3—4 cm și late de 1/2—1 cm. Adipozitatea este moderată, extremitățile sînt subțiri. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. T. A. : 16,8 cm Hg, 15/7 cm Hg, pulsul 80 pe minut. Pacienta este liniștită, friguroasă, are tegumente aspre, cheratozice. Tiroida nu se palpează. Semnul Chvosteck este negativ. La examenul ginecologic se notează pilozitate pubiană de tip intermediar, clitorisul și uterul normal dezvoltate. Ciclul prelungit, 35 de zile, cu flux de 3—4 zile. Dismenoree discretă. Acidofilia vaginală, în a 14-a zi a ciclului este 23%, în a 21-a zi, 7%. Glandele mamare sînt bine dezvoltate, avînd țesutul glandular bine dezvoltat. Areola este foarte pigmentată, mamelonul mic. La examenele de laborator se constată un metabolism bazal de —11,3%, hiperglicemia provocată: 0,84, 1,53, 1,67, 1,26, 0,76 la 3 ore după ingestia de glucoză. Hemograma: 3 900 000 hematii, Hb. 80%, valoare globulară 1,02, leucocite 7 100, neutrofilie 74%, limfocite 20%, monocite 6%, eozinofile 0%. Eoligrama: leucocite 8 400, eozinofile 20. După 3 ore de la injecția de adrenalină: leucocite 5 700, eozinofile 12. Dozările de prolan sub 5 U șob. Fenolsteroizii, 193γ. 17—cetosteroizii, 18,4 mg în 24 ore. Radiografia craniană de profil a arătat o șa la limita superioară a normalului și o slabă pneumatizare a mastoidelor. Fundul de ochi este normal. Cartilajele de creștere sînt închise. Radiografia efectuată după insuflația retropneumoperitoneală nu a arătat nici o formație tumorală suprarenală. Electroencefalograma prezintă același traseu plat cu ritmuri teta de origine profundă. Examenul psihologic a pus în evidență un ritm psihomotor lent, o voință mai slabă, dependență față de mediu, slabe elemente de pubertate. Tip de sistem nervos intermediar, către slab. După efectuarea analizelor i s-a aplicat pacientei un tratament röntgenterapic pe hipofiză, cu 9 800 r într-o singură serie, în ședințe de cîte 150—200 r pe ședință. La sfîrșitul tratamentului, striurile și acneea persistă. Dozările de 17-cetosteroizi și eoligrama sînt nemodificate. Pacienta acuză dureri difuze în regiunea lombară (radiografia este normală). T. A. însă a scăzut treptat în timpul tratamentului și se menține la 11 1/2 cm Hg. Revenită la control după 3 luni,

în cursul cărora a făcut 37 injecții cu timus, pacienta are un facies mult mai palid, acneea este mai redusă, eozinofilia de bază mult crescută (230, iar după injecția de insulină 120). T. A. se menține la 11 1/2/7 cm Hg, a apărut menstruația după 7 luni de amenoree. Persistă însă striurile violacee, iar greutatea a crescut (46 700 kg; la internare avea 45 kg.).

11) *A. M.*, de 15 ani, se internează pentru oprire în creștere și amenoree secundară. Pacienta a fost născută la termen, după o sarcină normală. Alăptarea a fost maternă: la 2 ani a suferit o meningită. La 11 ani de pneumonie. Fetița a fost întotdeauna mai mică și prezenta în permanență o ușoară hipertrofie ponderală. Fața a fost întotdeauna mai vultuoasă. In ultimii 4—5 ani nu a mai crescut aproape de loc. Caracterele sexuale secundare au apărut între 11 și 13 ani, la 13 ani avînd prima menstră, care s-a repetat timp de 3—4 luni, cînd s-a instalat o amenoree care durează și în momentul internării. Prezintă o înălțime corespunzătoare vîrstei de 10 ani și o greutate de 40 kg. Diferența circumferințelor bazin-torace este de 1,5 (normal 9,6). Fața este roșie, cu sprîncenele bine conturate, cu unire pe linia mediană, adipozitatea are o dispoziție predominant tronculo-facială, tegumentele sînt uscate, hipercheratozice; pe buza superioară, pe linia albă a abdomenului și pe gambe prezintă o pilozitate măruntă; nu are striuri cutanate violacee. T. A. 15/8 cm Hg, pulsul 80 pe minut. La examenul visceral nu se constată nimic patologic. Pacienta prezintă note discrete de hipotiroidie: glanda este mică, tegumentele foarte uscate, aspre, reci, tendință la constipație. Semnul Chvostek este negativ. Glandele mamare sînt bine dezvoltate, cu areola normal colorată. La examenul ginecologic se constată o pilozitate pubiană incipientă, foarte fină, pe linia mediană; organele genitale externe dezvoltate corespunzător vîrstei. La tactul rectal se palpează un corp uterin mic cît o nucă. Amenoree secundară, acidofilie 5%. Radiografia șeii turcești a arătat o șa de dimensiuni normale. Sinusul sfenoidal nepneumatizat. Cartilajele de creștere sînt pe cale de osificare completă. Hemograma este normală. M. B.: —7,6%. Hiperglicemia provocată: 0,92, 1,27, 1,67, 1,65, 1,52 g‰, după 3 ore de la ingestia de glucoză.

12) *D. F.*, de 20 de ani a avut o dezvoltare normală pînă la 18 ani. La această vîrstă, în timpul muncilor agricole, observă apariția acneei pe față și torace, cu modificarea feței, care devine vultuoasă; în același timp, începe să se îngrașe, iar peste cîteva luni îi apar striuri cutanate roșii pe șolduri și flancuri; bolnavul are cefalee, obosește ușor, pofta de mîncare crește. In antecedentele eredo-colaterale se notează că mama este obeză. Pacientul a suferit de parotidită epidemică la 14 ani, malarie la 15, amigdalite repetate și operație pentru hernie inghinală dreaptă la 19 ani. La internare se constată că are o înălțime de 1,70 m și o greutate de 74,700 kg. Pacientul prezintă o față vultuoasă, foarte numeroase elemente de acnee pe față, torace și membre; pe șolduri și flancuri prezintă striuri cutanate roșii, late, cu aspect de flacără. Pilozitatea este redusă pe torace și membre. Țesutul adipos are o distribuție tronculo-facială cu depozite în regiunea cefii și pe abdomen, respectînd membrele. T. A. 14/7 cm Hg. Examenul visceral nu a arătat nimic patologic. Tiroida este palpabilă, fără semne de hiper- sau hipofuncție. Semnul Chvostek negativ. Șaua turcească este mărită, osteoporotică, cu clinoidele anterioare și posterioare ușor roase, cu calcificare intrașelară. Radiografia efectuată după retropneumoperitoneu a fost normală. Dozările de gonadotropi: 5 U, șob., 17-cetosteroizii: 29,5 mg în 24 ore; M. B., —19%; colesterolul 2 g‰; spermatograma normală. Pacientului i se aplică un tratament radioterapic pe regiunea diencefalo-hipofizară, 16 ședințe de cîte 100—200 r/ședință, în total 3 000 r. După primele 3 ședințe, face o

stare febrilă de 39°, cu dureri la nivelul maselor ganglionare inghinale și axilare cu intensificarea striurilor violacee; fenomenele dispar spontan. După terminarea tratamentului radioterapic dozările de 17-cetosteroizi: 9,6 mg în 24 de ore. La o săptămînă după încetarea tratamentului, bolnavul are din nou o stare febrilă de 39—40°, cu exacerbarea fenomenelor cutanate și formarea de elemente papulonecrotice foarte numeroase, mergînd pînă la microabcese împrăștiate în tot corpul. Pacientul mai prezintă și edem și eritem al feței, cu aspect de infecție stafilococică; în același timp acuză prurit intens, iar examenul dermatologic constată elemente de scabie, probabil mai veche, dar agravată în ultimul timp. In această perioadă, bolnavul începe să scadă în greutate, iar culoarea striurilor pălește. T. A. scade la 10/7 cm Hg, eozinofilia ajunge la 958/mm^3. Dozările de 17-cetosteroizi: 9 mg în 24 ore. Tratamentul cu penicilină asociat cu extracte de suprarenală și vitamină C, și tratamentul local al afecțiunilor cutanate duce la o rapidă ameliorare a fenomenelor. După 2 săptămîni, temperatura scade la 37°, menținîndu-se în platou timp de o săptămînă. In timpul stării febrile, pacientul face o oligurie moderată, care apoi se accentuează mult (200—300 ml în 24 ore), cu foarte mare depozit de urați, o dată cu o nouă ascensiune febrilă. Bolnavul prezintă un punct bazinetal stîng sensibil. T. A. 13/9 cm Hg. Examenul urinii arată depozite de urați cu rare leucocite, fără albumină, cilindri sau hematii. Radiografia nu a arătat calculoză renală. Fenomenele au fost interpretate ca un blocaj renal parțial prin săruri în timpul oliguriei cauzate de starea febrilă și datorită creșterii de urați consecutiv radioterapiei. Oliguria cedează la injecții de novocaină 1%, intravenos și reapare în zilele în care nu se repetă injecția. Se face infiltrația nervului splanhnic și se adaugă tratamentul cu streptomicină, după care diureza se restabilește și febra cedează complet. Bolnavul pleacă din spital după două luni de la sfîrșitul radioterapiei. In acest moment aspectul lui este mult schimbat. A slăbit cu 7 kg. Faciesul este palid, striurile au pălit mult. Fenomenele cutanate sînt aproape complet vindecate, persistînd rare elemente de acnee. T. A., 13/9 cm Hg; 17-cetosteroizii, 13,9 mg în 24 ore. Revenit la control după 5 luni, prezintă o greutate de 61 kg. Schimbarea constatată la plecarea din spital apare mai evidentă. Fața nu mai este vultuoasă, striurile sînt foarte palide, acneea aproape complet dispărută. Dozările de 17-cetosteroizi: 9,01 mg în 24 de ore. Eozinofilia de bază, 91. Colesterolul, 1,93 g‰; ureea, 0,32. Examenul de urină și hemograma, normale.

Cercetînd caracterele comune ale cazurilor studiate, se constată că ele se grupează, după perioada apariției sindromului, în grupa infantilă prepuberală și puberală, și postpuberală.

Prima grupă este formată din trei copii (un băiat și două fete), doi prezentînd tumori suprarenale (adenom și carcinom), iar al treilea, hiperplazie corticosuprarenală. In antecedentele eredo-colaterale nu se notează nimic important. În primul caz, boala a apărut la 5 ani, în al doilea la 2 ani, în al treilea la 7 ani. Examenele biometrice au arătat o greutate crescută în toate cazurile, mai accentuată în cele tumorale; înălțimea era corespunzătoare sau peste vîrstă în cazurile tumorale, ușor sub vîrstă în cele cu hiperplazia glandei. La examenul clinic s-a constatat adipozitate tronculo-facială, facies vultuos, acnee, hipertricoză, hipertensiune oscilantă în toate cazurile, striuri violacee (foarte discrete doar în ultimul caz). Cazul al doilea cu tumoare malignă prezintă *genu varum* foarte accentuat. Caracterele sexuale secundare androgene, inclusiv dezvoltarea exagerată a penisului, erau prezente în

toate cazurile, unele note estrogene asociate cu cele androgene au fost observate numai în cazul cu tumoare malignă. Toate semnele clinice erau mai accentuate în cazurile tumorale. 17-cetosteroizi au fost mult crescuți în aceste cazuri, normali în celălalt. Șaua turcească a fost normală, cartilajele de creștere deschise. Gradul de maturare a nucleilor de osificare ai carpului a fost crescut în cazurile tumorale și întîrziat în cazul cu hiperplazia suprarenală. Examenul psihologic efectuat în două cazuri (cazul 1 și 3) a arătat o dezvoltare psihică bună, însă cu accentuate tulburări de psihomotilitate. Afectul, voința și comportamentul au rămas normale. Electroencefalograma [1]), efectuată în cazul mai benign, a fost normală pentru vîrsta respectivă.

Grupa cazurilor prepubertare cuprinde 5 bolnavi (2 băieți și 3 fete). În 4 cazuri, laparotomia exploratoare a exclus tumoarea suprarenală. Antecedentele eredo-colaterale erau fără importanță. La fete, boala a apărut prepubertar, însoțită de amenoree primară în două cazuri, o dată cu apariția menstrei într-un caz. La băieți, boala a apărut prepubertar (la 11 și 12 ani). Examenul biometric a arătat în toate cazurile hipertrofie ponderală și hipertrofie staturală accentuată, înălțimea corespunzînd unei vîrste apropiate de aceea a apariției sindromului. Examenul clinic a constatat prezența obezității tronculo-faciale, a faciesului vultuos, a hipertricozei, a acneei accentuate, a cifozei dorsale, a hipertensiunii cu oscilații, a striurilor violacee. La examenul ginecologic s-a constatat amenoree, infantilism al vulvei și uter hipoplazic, asociate cu semne de hiperandrogenie: clitoris hipertrofic, pilozitate de tip masculin. La băieți, s-au observat testiculi și penis ușor hipoplazici, inserție pubiană de tip feminin. Dozările de 17-cetosteroizi au fost moderat crescute în 3 cazuri, scăzute în alte două. Dozările de estrogeni au fost variate: crescute, scăzute sau normale.

Radiografia șeii turcești a fost normală; cartilajele de creștere mult reduse sau închise; în două cazuri s-a observat osteoporoza coloanei lombare.

La examenul psihologic s-a constatat că psihomotilitatea este serios tulburată la 3 bolnavi, la al patrulea, internat după un interval lung de la apariția bolii, psihomotilitatea a fost normală; intelectul, afectivitatea și comportamentul prezintă întîrzieri în evoluție. Mai sînt de semnalat stări depresive și elemente psihastenice. Toți bolnavii aparțin tipului de sistem nervos slab.

Electroencefalograma [1]) efectuată în 2 cazuri a arătat la unul un traseu plat — așa cum se găsește în majoritatea cazurilor de Cushing — fără alte modificări; în al doilea caz, bolnavul fiind văzut după 11 ani de la apariția bolii, s-au observat semne de maturitate neuronală, asociate cu semne de leziuni în regiunea subcorticală.

Grupa postpuberală este formată din 4 cazuri (3 fete și 1 băiat). În antecedentele eredo-colaterale se notează în două cazuri obezitate

[1]) Efectuată de R. Broșteanu.

şi hipercorticosuprarenalism. Boala a apărut la 1—3 ani de la apariţia menstrei; la băiat a apărut la 18 ani.

Examenul biometric a arătat o adipozitate moderată în toate cazurile; înălţimea era sub cea corespunzătoare vîrstei, cu excepţia ultimului caz.

La examenul clinic s-au constatat adipozitate tronculo-facială, facies vultuos, striuri foarte accentuate, acnee, hipertensiune arterială. Hipertricoza era prezentă în toate cazurile, fiind mai redusă în ultimul caz.

Examenul dezvoltării sexuale la fete a constatat următoarele: amenoree secundară sau neregularităţi menstruale, uter normal dezvoltat sau hipoplazic, clitoris hipertrofiat sau normal, pilozitate de tip masculin sau intermediar; glandă mamară bine dezvoltată; acidofilie vaginală redusă. La băiat, organele genitale erau normal dezvoltate.

Dozările hormonale au arătat o scădere sau o secreţie normală de fenolsteroizi, o creştere moderată a secreţiilor de 17-cetosteroizi în toate cazurile.

Radiografia şeii turceşti a fost normală în 2 cazuri, în alte 2 şaua fiind uşor mărită. Cartilajele de creştere erau închise. Nu s-a constatat în nici un caz osteoporoză.

La examenul psihologic, efectuat în 2 cazuri, s-au constatat tulburări ale psihomotilităţii; intelectul, afectivitatea şi comportamentul au fost mai alterate în cazuri la care boala datează de mai mulţi ani; s-au găsit stări depresive şi manifestări psihastenice în ambele cazuri, fiind mai accentuate în cazurile de mai sus. Amîndouă aparţin tipului de sistem nervos slab.

Electroencefalograma efectuată în două cazuri a arătat acelaşi traseu plat, în primul apărînd ritmuri teta de origine subcorticală, iar în al doilea un ritm de bază instabil rapid (14—17 cicli pe secundă), probabil tot de origine subcorticală.

Considerînd etiologia cazurilor de Cushing, descrise în literatură la copii şi adolescenţi, constatăm că, cel mai frecvent, boala este provocată de hiperplazie sau tumori benigne şi maligne ale suprarenalelor, bazofilism sau adenoame bazofile hipofizare, excepţional tumori timice. Astfel, pe baza datelor publicate de diverşi autori pînă la 1953, Sacrez dă următoarea statistică: s-au autopsiat 23 de cazuri sindrom Cushing la copii şi s-au găsit 2 adenoame şi 12 tumori maligne ale suprarenalei, 7 adenoame bazofile ale hipofizei, 1 cancer al timusului. În cazurile noastre, s-au găsit tumori la 2 bolnavi (1 adenom şi 1 adenocarcinom). În alte 6 cazuri s-au făcut radiografii după insuflaţie retroperitoneală efectuată după metoda Ruy Rivas, găsindu-se în 3 cazuri imagini normale şi în alte 3, imagini suspecte de tumoare suprarenală stîngă. Explorarea chirurgicală efectuată în 5 cazuri, dintre care şi în cele 3 citate mai sus, a arătat o suprarenală fără modificări aparente importante. În alte două cazuri, la care retropneumoperitoneul nu a arătat nimic deosebit, s-a găsit o şa turcească mărită.

Unii autori consideră că leziunea cea mai frecventă şi mai caracteristică din boala Cushing ar fi hialinizarea celulelor bazofile hipofizare

Crooke. In literatură s-au cercetat aceste celule în 16 cazuri de boală lui Cushing la copii şi s-au găsit aceste celule în 13 cazuri.

Considerînd etiologia cazurilor în raport cu grupurile studiate, constatăm că tumorile corticosuprarenale erau prezente în primul grup, la copii de vîrsta cea mai mică. In grupele prepubertar, pubertar şi postpubertar nu s-a găsit nici un caz tumoral. Aceste date concordă cu observaţia lui Bernheim şi colaboratori (1954) (2), care susţin că după 10 ani sînt mai frecvente hiperplaziile suprarenale, iar sub această vîrstă, tumorile.

Totuşi, diagnosticul etiologic între forma prin tumoare suprarenală şi forma cu punct de plecare neurohipofizar şi cu hiperplazie suprarenală întîmpină dificultăţi. Şaua turcească este de obicei normală chiar în cazurile hipofizare, fiind vorba de bazofilism difuz sau de adenoame mici. Radiografia sau tomografia suprarenalelor după insuflaţie retroperitoneală, chiar şi cînd este combinată cu urografie, este adeseori înşelătoare. Astfel, Gebauer şi Linke (citaţi după (10)) şi Falk (7) au atras atenţia asupra imaginilor false de tumoare. Mai mult chiar, uneori o imagine normală poate apărea la bolnavi cu tumoară corticosuprarenală. In cazurile noastre am avut la 3 bolnavi imagini false de tumoare corticosuprarenală. Celelalte metode propuse pentru diagnosticul diferenţial (dozarea hormonilor corticotropi în l. c. r., dozarea hormonului melanotrop în ser) sînt discutabile.

O indicaţie mai utilă, deşi nu absolută, o dă cantitatea de 17 cetosteroizi în urină, care este mult crescută în tumori (peste 50 mg), mai puţin în cazurile cu hiperplazie (Zimmermann, Talbot şi Nobel, Lewis şi Wilkins). De asemenea, creşterea importantă a fracţiunii beta-dehidroandrosteronei ar pleda pentru tumori (Gardner şi Migeon). Analiza cromatografică a 17-cetosteroizilor ar putea da de asemenea indicaţii. In cazurile noastre, eliminările cele mai mari de 17-cetosteroizi s-au întîlnit în cazurile tumorale (26 şi 29 mg), dar valori apropiate au fost găsite şi în unele cazuri cu hiperplazie (19 mg, 21 mg, 29 mg). Credem că o metodă utilă ar putea fi reprezentată prin dozarea de hormon corticotrop în ser. Proba la cortizon, aplicată de Wilkins şi colaboratori (1950), pentru diagnosticul hiperplaziilor congenitale suprarenale cu virilizare nu pare să fie valabilă pentru boala Cushing, după observaţia lui Decourt şi colaboratori (6) (1954), deşi Jayler (1954) (9) o consideră ca o probă utilă şi în aceste cazuri.

In concluzie, din cele expuse reiese că explorarea chirurgicală este necesară în multe cazuri, ea părîndu-ne aproape obligatorie în special la copii sub 10 ani. Kupperman şi colaboratori preconizează explorarea unilaterală, după aspectul unei suprarenale deducîndu-se starea celeilalte (hiperplazia arată că suprarenala cealaltă este şi ea hiperplazică, atrofia ar indica o tumoare a celeilalte suprarenale). Este de observat că există cazuri de boală Cushing cu suprarenale de aspect normal, macroscopic şi histologic, dar la care simptomele au dispărut după hemisuprarenalectomie bilaterală, ceea ce arată că poate exista o hiperfuncţie importantă fără hiperplazie.

Totuşi, experienţa cazurilor noastre arată că explorarea nu este complet inofensivă. Astfel, în cazurile nr. 4 şi 7, după explorarea chirurgicală au apărut dureri lombare şi osteoporoză, vizibilă radiologic. Aceasta arată că explorarea poate stimula suprarenala şi produce agravarea bolii de aceea ea trebuie precedată şi însoţită de un tratament (testosteron, clorură de calciu).

Cercetînd caracterele clinice ale cazurilor studiate, grupate după data apariţiei sindromului, am constatat că la grupa cazurilor infantile striurile atrofice lipsesc sau sînt foarte reduse, deşi tabloul clinic era foarte accentuat şi în două cazuri existau tumori corticosuprarenale. De asemenea în aceste cazuri nu s-a constatat osteoporoză. În cazurile din literatură cercetate, privind copii cu vîrsta sub 7—8 ani, nu am găsit menţionată prezenţa striurilor şi a osteoporozei. Explicaţia acestui fapt este obscură. S-ar putea incrimina fie un răspuns diferit al receptorilor, ţesutul mezenchimal tînăr fiind rezistent în oarecare măsură la acţiunea 11-oxisteroizilor, fie că acţiunea hormonului de creştere ar combate acţiunea de catabolism protidic pe unele sectoare ale organismului (os, piele). În schimb, în cazurile prepubertare şi pubertare, estrogenii, chiar în cantităţi mai mici, ar putea sensibiliza acţiunea corticoizilor asupra tegumentelor. Este de observat că explicaţia curentă pentru apariţia striurilor şi osteoporozei prin acţiunea hormonilor protido-glucidici, care produc catabolism protidic şi glicogeneză din protide, nu este sigură, avînd în vedere că cele două fenomene, catabolismul protidic (tradus clinic prin osteoporoză şi striuri şi gliconeogeneza (tradusă prin modificarea curbei de hiperglicemie şi a rezistenţei la insulină) nu merg întotdeauna paralel.

Din istoricul unor cazuri din grupa prepuberală (nr. 4 şi 7), reiese că după o perioadă de instalare a simptomelor, boala pare să fi evoluat relativ lent sau chiar să fie intrat într-o perioadă staţionară. Unul din cazurile din grupa prepuberală a putut fi revăzut după 12 ani de la apariţia bolii. Evoluţia acestui caz este cu totul deosebită, întrucît fără un tratament susţinut, boala, după o lungă perioadă staţionară, a evoluat spontan spre fenomene de hipofuncţie suprarenală. Astfel, acest bolnav a pierdut în greutate, striurile cutanate au devenit palide, faciesul nu mai este vultuos, ci palid, tensiunea arterială 12/7 cm Hg (de la 28/14, 18/14). Eliminarea de 17-cetosteroizi : 4,51 mg în 24 ore, eozinofilia de bază : 215/mm^3

Aceste cazuri ridică, pentru patologia infantilă, problema sindroamelor endocrine staţionare, a celor stinse, sau a celor care trec din faza hiperfuncţională în cea hipofuncţională. Acest lucru a fost descris încă de mult la adult, în acromegalie. În sindromul Cushing, Crouzon şi Keliser (1938) au citat cazuri de remisiune spontană, în unele din ele, după o sarcină ; Marx (11) citează cazuri cu evoluţie foarte lentă, unul din ele fiind urmărit 28 de ani.

La adult, Marx consideră că evoluţia bolii Cushing este fatală în 70% din cazuri la interval de 4—5 ani şi că prognosticul depinde în primul rînd de starea aparatului circulator. Din cazurile noastre ar reieşi că la copil, prognosticul *quod ad vitam* este mai puţin sever, întrucît

4 cazuri evoluau de peste 4 ani. Acest lucru s-ar putea explica printr-o apariţie mai tardivă a complicaţiilor vasculare sau printr-o frecvenţă mai mare a cazurilor cu evoluţie lentă sau staţionară în grupul prepubertar.

Un alt caz deosebit este cazul nr. 9, în care boala Cushing coexistă cu o pelagră, îngrăşarea era redusă la prima internare, celelalte semne fiind prezente (facies vultuos, striuri violacee, acnee, pilozitate, tensiune arterială crescută, 17-cetosteroizii crescuţi) ; îngrăşarea s-a accentuat după corectarea pelagrei.

Tratamentul bolii Cushing trebuie să ţină seama de : 1) forma clinică (tumoare suprarenală sau hiperplazia glandei), 2) faza de evoluţie (în plină evoluţie, staţionară sau regresivă), 3) de vîrsta bolnavului.

Tratamentul principal al bolii Cushing la copil, ca şi la adult, este fie cel chirurgical, fie cel röntgenterapic, tratamentul medical fiind adjuvant. Aplicarea tratamentului necesită diagnosticul formei clinice.

Tratamentul chirurgical este unicul tratament ce se impune în formele tumorale ale glandelor suprarenale. El a fost aplicat la cazurile nr. 1 şi 2 de Angelescu şi colaboratori, cu rezultate foarte bune. Tratamentul necesită o pregătire preoperatorie şi o urmărire riguroasă postoperatorie (1). În 1952, Nikolaev, în cadrul unei conferinţe : *Succesele chirurgiei glandelor endocrine în U.R.S.S.*, semnalează 25 de cazuri de tumori suprarenale operate, cu mortalitate minimă.

În ultimul timp s-a încercat tratamentul chirurgical (suprarenalectomie subtotală bilaterală) şi în toate cazurile cu hiperplazia suprarenalelor. Sprague, în 1953 (citat de (19), a făcut o statistică pe 58 de bolnavi, cu hiperplazie suprarenală, trataţi chirurgical prin suprarenalectomie (totală în 4 cazuri şi rezecţia unei glande şi a 85—90% din cealaltă în 54 cazuri) : 7 cazuri au fost mortale (5 dintre ele înainte de introducerea cortizonului ca tratament pre- şi postoperator), iar 23 de cazuri au necesitat ulterior tratament de substituţie de lungă durată. Rezultatele suprarenalectomiei subtotale au fost foarte bune din punct de vedere clinic şi al examenelor de laborator. Este însă necesară o supraveghere şi un tratament pre- şi postoperator foarte riguros. Acest tratament este astăzi facilitat de noile preparate de cortizon şi dezoxicorticosteron injectate i.v. bolnavilor la nevoie.

În unele cazuri, tratamentul chirurgical s-a adresat hipofizei, deşi tehnica este dificilă, iar adenoamele sînt de multe ori microscopice. Este interesant cazul, citat de Lisser (10), la care hipofizectomia parţială a produs o remisiune completă a simptomelor pentru un an, după care s-a produs o recidivă care n-a fost influenţată de radioterapie. În cazul citat de Cournot (4), s-a obţinut o ameliorare a sindromului Cushing după electrocoagularea hipofizei. Acest tratament trebuie rezervat — după Marx — numai pentru cazurile cu semne tumorale hipofizare.

Tratamentul radioterapic se poate adresa hipofizei, suprarenalei sau ambelor glande. Thompson şi Eisenhardt, în 1943 (18) au analizat 18 cazuri de bolnavi trataţi prin radioterapie hipofizară şi au înregistrat o ameliorare trecătoare într-un singur caz. Există cazuri la care acest

tratament a produs o remisiune completă a bolii Cushing (Luft, 1946; Pohle şi Weissman, 1950 (15); Decourt şi colaboratori, 1950).

Decourt şi colaboratori, 1954 (6), aplicînd pe 6 cazuri radioterapia simplă sau combinată cu rezecţie de splanhnici sau extirpări parţiale de suprarenală (mai puţin întinse decît cele efectuate în cazurile lui Sprague), au avut rezultate bune într-un singur caz.

În cazurile noastre, radioterapia hipofizară [1]) a produs o ameliorare rapidă şi importantă într-un singur caz. În 5 cazuri, tratamentul aplicat într-o serie unică sau în 3—4 serii nu a provocat decît modificări minime influenţînd în special tensiunea arterială. S-a observat că la începutul tratamentului se produce, de multe ori, o stimulare hipofizo-suprarenală, ce poate avea efecte neplăcute (osteoporoză, calciurie şi uricurie cu formare de calculi sau blocaj renal, exacerbarea unor infecţii), ceea ce necesită un tratament preventiv.

Rezultatele radioterapiei hipofizare arată că ea produce ameliorări importante într-un număr redus de cazuri. Este greu de precizat dacă un caz va răspunde sau nu la această terapeutică şi care este doza eficace. Astfel, într-unul din cazurile noastre (cazul nr. 2), o doză moderată (3 000 r) a dus la modificări importante, care au ajuns pînă la fenomene de hiposuprarenalism. O doză mai mare ar fi putut fi în acest caz fatală. În schimb, Pohle, şi Weissman (1950) au avut un caz la care ameliorarea s-a produs numai după a patra serie de şedinţe de radioterapie. Unele din cazurile noastre au răspuns în parte la un tratament prelungit (3—4 serii), totalizînd în jurul a 10 000 r. Acelaşi rezultat parţial a fost obţinut în cazul nr. 10 cu o serie unică de 9 800 r. Este posbil ca sensibilitatea să fie, în unele cazuri, în funcţie de momentul evolutiv al bolii, cazurile recente şi în plină evoluţie fiind mai sensibile. Totuşi, dacă cazul nr. 12, relativ recent şi în plină evoluţie a răspuns spectacular la un număr redus de r, cazul nr. 10, tot relativ recent şi în plină evoluţie, s-a ameliorat foarte puţin după 9 800 r. În unele cazuri am încercat să mărim sensibilitatea la radioterapie, stimulînd hipofiza bazofilă cu injecţii de adrenalină, făcute în timpul tratamentului fizioterapic. Rezultatele obţinute nu au fost încurajatoare.

Radioterapia glandelor suprarenale este de cele mai multe ori fără efect.

Tratamentul medicamentos se bazează în special pe terapia cu hormoni androgeni pentru inhibarea hipofizei bazofile şi pentru efectul anabolic al testosteronului asupra metabolismului protidic care se opune efectului catabolic al hormonilor 11-oxisteroizi. Se obţin rezultate bune prin tratament cu testosteron, în special în ceea ce priveşte osteoporoza din sindromul Cushing. Tratamentul cu estrogeni s-a aplicat doar pentru ameliorarea hirsutismului. Un alt tratament medical îl constituie tratamentul cu timus (şi eventual alte extracte de organe limfoide), bazat pe antagonismul dintre glanda suprarenală şi organele limfoide. Epifiza ar avea, de asemenea, un rol inhibant asupra suprarenalei. Astfel,

---

[1]) Efectuată de T. Roxin.

cercetări experimentale făcute de prof. Parhon, Pitiş, Stănescu şi Ionescu au arătat rolul inhibant al hipofizei asupra glandelor suprarenale. Autorii citaţi au propus o metodă biologică de dozare a efectului antisuprarenal al epifizhormonului, ajungînd la concluzia că preparatul hormonal este activ, dar dozele pentru om ar trebui să fie foarte mari. Aceasta arată necesitatea de a obţine un preparat mai concentrat. Un alt tratament, preconizat încă de mult de Parhon şi colaboratori, se bazează pe corectarea hipopotasemiei prin administrare de clorură de potasiu. Acest tratament ar avea rol nu numai în echilibrarea metabolismului electroliţilor, dar — cum au arătat unele experienţe pe animale — ar diminua efectul 11-oxisteroizilor asupra metabolismului glucidic şi azotat. Totuşi, tratamentul medicamentos are, în genere, un efect redus şi trebuie considerat în cazurile evolutive mai mult ca un tratament adjuvant. În formele staţionare sau cu tendinţă la regresiune, tratamentul medicamentos, asociat cu un regim sărac în proteine şi Cl Na, combinat cu acidifiante (clorură de amoniu), dă uneori rezultate satisfăcătoare.

Pentru cazurile de Cushing la copii, se pun unele probleme terapeutice speciale în raport cu tratamentul de la adult. Aceste probleme privesc în special creşterea copilului şi instalarea pubertăţii. Ar fi poate necesar să se intervină în anumite cazuri cu hormoni, care să favorizeze aceste fenomene (hormon de creştere, epifiză, timus), cu atît mai mult cu cît hormonul de creştere pare să aibă o acţiune antagonistă faţă de hormonul corticotrop pe care l-ar putea inhiba. Dozele mari de hormoni sexuali ar fi contraindicate în cazurile în care cartilajele de creştere sînt deschise, ţinînd seama de efectul lor asupra închiderii acestor cartilaje. Deoarece radioterapia hipofizară interesează şi hormonul de creştere, ea trebuie completată cu tratamente hormonale.

Credem că dificultăţile tratamentului bolii Cushing ţin în parte de faptul că în cele mai multe cazuri (exceptînd cele tumorale), ca şi în boala Basedow, este interesat diencefalul în realizarea hiperfuncţiei de la baza creierului. Analogia cu boala Basedow se poate menţine şi în ceea ce priveşte mijloacele terapeutice actuale. După cum tiroidectomia era tratamentul preferat în boala Basedow, înainte de descoperirea antitiroidienelor de sinteză şi a iodului radioactiv, în boala Cushing tratamentul de elecţie pare a fi suprarenalectomia subtotală. Operaţia este bineînţeles mai riscantă în măsura în care insuficienţa suprarenală postoperatorie tranzitorie sau definitivă este mai gravă decît eventuala hipotiroidie postoperatorie. Hormonii sintetici suprarenali preparaţi în ultimul timp, putînd fi administraţi i.v., i.m., sau *per os,* au modificat totuşi din acest punct de vedere riscul operator. Rămîn deci ca probleme de rezolvat următoarele: 1) perfecţionarea tratamentului chirurgical hipofizar; 2) găsirea unui tratament medical inhibant al diencefalului sau 3) a unor substanţe care ar putea împiedica sinteza hormonilor suprarenali sau hipofizari, analog cu substanţele antitiroidiene care inhibă sinteza hormonilor tiroidieni.

CONCLUZII

Autorii prezintă 12 cazuri de sindrom Cushing apărut în copilărie sau adolescenţă, studiate în Institutul de endocrinologie, prin examen clinic, biometric, biochimic, radiologic, dozări hormonale, examen psihologic şi electroencefalografic.

După perioada apariţiei sindromului, cazurile au fost împărţite pe grupe de vîrstă, după cum urmează: grupa infantilă, prepuberală, puberală şi postpuberală.

Cercetînd deosebirile dintre aceste grupe s-a constatat:

1. Prezenţa cazurilor tumorale în primul grup şi absenţa lor în ultimele două.
2. Striuri absente sau foarte discrete în ultimul grup, evidente în al doilea, foarte accentuate în al treilea.
3. Evoluţia mai lentă în majoritatea cazurilor din grupa a doua şi a treia, în raport cu cazurile din grupa întîi, ceea ce ar explica poate şi diferenţa în eliminările hormonale.
4. Absenţa osteoporozei în primul grup.

Se menţionează două cazuri particulare şi anume: unul la care boala a coexistat cu o pelagră şi la care îngrăşarea caracteristică pare să fi apărut după corectarea acesteia; al doilea caz, urmărit timp de 11 ani, care prezintă după o perioadă staţionară, semne de scădere a funcţiei suprarenale.

Pe baza datelor prezentate se discută problema diagnosticului etiologic şi a tratamentului, arătîndu-se că trebuie să se ţină seamă de forma clinică, evoluţia progresivă, staţionară sau regresivă, de vîrstă.

Tratamentul chirurgical aplicat în cazurile tumorale a produs o ameliorare importantă şi rapidă. Röntgenterapia hipofizară a provocat o ameliorare rapidă şi importantă într-un caz; în alte 5 cazuri, tratamentul aplicat într-o serie unică sau 3—4 serii nu a produs decît modificări minime, influenţînd în special tensiunea arterială. S-a observat că la începutul radioterapiei se produce de multe ori o stimulare hipofizo-suprarenală ce poate avea efecte neplăcute (osteoporoză, calciurie şi uricurie cu formare de calculi sau blocaj renal, exacerbarea unor infecţii, ceea ce necesită un tratament preventiv).

Pentru cazurile de Cushing la copii, cu cartilajele de creştere prezente, se propune asocierea tratamentului cu hormoni de creştere (somatotrop, timus, epifiză) şi se contraindică doze mari de hormoni sexuali care ar putea închide aceste cartilaje.

Se consideră că s-ar putea obţine un progres în tratamentul bolii Cushing, prin perfecţionarea tratamentului chirurgical, cercetarea unui tratament medical care să se adreseze diencefalului sau descoperirea unor substanţe analoage antitiroidienelor de sinteză care ar putea inhiba sinteza hormonilor suprarenali.

О НЕСКОЛЬКИХ СЛУЧАЯХ СИНДРОМА КУШИНГА

РЕЗЮМЕ

Об одном случае синдрома Иценко-Кушинга, сопровождавшемся отечной инфильтрацией тканей.

Авторы приводят случай типичного синдрома Иценко-Кушинга, характеризующегося повышением веса тела (на 100 кг в течение 8 лет), умеренным повышением кровяного давления, синюшным оттенком покровов и мегалоспланхнией (увеличением объема внутренних органов). К вышеуказанным симптомам присоединилось ожирение с лунообразным лицом и типичной топографией распределения жировых масс.

У больного отмечаются отеки, вследствие чего ему приходится постоянно прибегать к лечению ртутными диуретическими средствами.

Авторы предполагают, что патогенез данного случая объясняется комбинацией синдрома Иценко-Кушинга с гипергидропексическим синдромом, с почечным осложнением или комбинацией всех трех вышеуказанных синдромов.

Об одном случае синдрома Иценко-Кушинга с рентгенотерапией гипофизарной области.

Описывается случай 20-летнего больного, страдавшего в течение полутора лет синдромом Иценко-Кушинга ; в момент госпитализации болезнь была в полном развитии. Гипофизарное происхождение синдрома было вполне очевидным, так как авторам удалось обнаружить явные рентгенологические изменения турецкого седла.

Проведено 16 сеансов рентгенотерапии гипофизарной области в дозе 150—200 р, причем полная доза достигала 3000 р.

В результате проведенного лечения в короткий промежуток времени исчезли все характерные симптомы, как это наблюдалось и при хирургических вмешательствах с удалением опухоли надпочечника.

Во время лечения отмечался ряд побочных реакций : септическое состояние, некротический аспект Acnee, появление видимых чесоточных проявлений, вследствие активации старых латентных очагов, а также повышение выделения солей мочевой кислоты с явлениями тяжелой функциональной почечной недостаточности.

Авторы высказывают свои соображения по поводу появления вышеуказанных вторичных реакций.

Отмечается также необходимость точного установления надпочечникового или гипофизарного происхождения синдрома до предписания рентгеновского лечения, установление эволютивного периода болезни, ее длительности, рентгеночувствительности гипофизарной аденомы и т. д.

Соображения в связи с 12 случаями синдрома Иценко-Кушинга в детском или юношеском возрасте.

Авторы приводят 12 случаев синдрома Иценко-Кушинга в детском и юношеском возрасте, изучавшихся в Институте эндокринологии, причем применялись клиническое, биометрическое, биохимическое и рентгеновское исследования, дозировка гормонов, психологическое обследование и электроэнцефалограмма.

В зависимости от появления синдрома больные были разбиты на возрастные группы следующим образом: детская, препубертатная, пубертатная и постпубертатная группы.

Изучение различия между вышеуказанными возрастными группами показало следующее:

1. Наличие опухолевого патогенеза в первой группе и его отсутствие в двух последних группах.

2. Отсутствие или весьма слабая выраженность характерных полос в последней группе, их видимость во второй и подчеркнутость в третьей группах.

3. Более медленное течение в большинстве случаев второй и третьей групп по сравнению со случаями первой группы, что, по-видимому, объясняет и различный характер гормональных выделений.

4. Отсутствие остеопороза в первой группе.

Отмечаются также два своеобразных случая, а именно: в первом случае болезнь сочеталась с пеллагрой, причем характерное ожирение, по-видимому, появилось после устранения пеллагры; во втором случае, находившемся под наблюдением авторов в течение 11 лет, отмечалось после стационарного периода снижение функций надпочечников.

На основании вышеуказанных данных обсуждается проблема этиологического диагноза и лечения, причем указывается необходимость учета клинической формы, прогрессивного, стационарного или регрессивного течения болезни и возрастной группы.

Применявшееся в опухолевых случаях хирургическое лечение приводило к быстрому и значительному улучшению болезни. Рентгенотерапия гипофизарной области вызвала быстрое и значительное улучшение в одном случае; в остальных пяти случаях рентгенотерапия, применявшаяся в течение 1 или 3—4 сеансов, не привела к значительным изменениям, оказав влияние только на кровяное давление. Авторы отметили, что вначале рентгенотерапии наблюдается довольно часто активация гипофизарно-супраренальной функции, что может привести к неприятным последствиям (остеопороз, выделения кальция в моче, выделение мочевой кислоты с образованием камней или недостаточностью почечной функции, ухудшение некоторых инфекций и т. д.), что заставляет проводить профилактическое лечение.

В отношении случаев синдрома Иценко-Кушинга у детей с незаросшими эпифизарными хрящами, авторы предлагают комплексное гормональное лечение (гормон роста, экстракт зобной железы, экстракт шишковидной железы); противопоказаны большие дозы сексуальных гормонов, что могло бы привести к заращению вышеуказанных хрящей.

Авторы считают, что улучшение лечения синдрома Иценко-Кушинга можно достигнуть посредством усовершенствования хирургических вмешательств, разработки медикаментозного лечения, затрагивающего межуточный мозг или в результате изыскания лекарственных средств, аналогичных антитиреоидным синтетическим средствам, могущим затормозить синтез надпочечниковых гормонов.

QUELQUES OBSERVATIONS DE MALADIE DE CUSHING

RÉSUMÉ

À propos d'un cas de maladie de Cushing associée à une infiltration œdémateuse des tissus.

Les auteurs exposent l'observation d'un malade souffrant de la maladie de Cushing, typiquement caractérisée par : l'augmentation pondérale (de 100 kg en 8 ans), l'hypertension artérielle modérée, la couleur violacée des téguments et la mégalosplanchnie. L'obésité est associée au faciès en pleine lune et affecte la topographie caractéristique.

Le malade a des œdèmes et doit avoir recours aux diurétiques mercuriels, en permanence.

Pour expliquer la pathogénie de ce cas, les auteurs émettent les hypothèses suivantes : association du syndrome de Cushing au syndrome hyperhydropexique, syndrome de Cushing avec complication rénale, ou association de ces trois syndromes.

À propos d'un syndrome de Cushing traité par radiothéraphie hypophysaire.

On relate le cas d'un jeune homme de 20 ans, atteint de la maladie de Cushing. La maladie avait apparu un an et demi plus tôt et, au moment de l'hospitalisation, se trouvait en pleine évolution. Le syndrome était probablement d'origine hypophysaire, étant donné que l'on avait constaté des modifications radiologiques évidentes de la selle turcique.

On a institué un traitement de 16 séances de radiothérapie hypophysaire, à raison de 150 à 200 r, la dose totale étant de 3 000 r.

Ce traitement a donné, à bref intervalle, une disparition des symptômes, similaire à celle obtenue après les interventions chirurgicales, lors des extirpations des tumeurs surrénales.

Toute une série d'accidents ont survenu au cours du traitement : état septicémique, transformation nécrotique de l'acnée, activation évidente de certaines lésions anciennes, latentes, de gale, et enfin, une hausse de l'élimination d'urates, avec des phénomènes de blocage rénal.

On donne les explications probables de ces accidents.

On signale également la nécessité de préciser l'origine exacte — surrénale ou hypophysaire — du syndrome, le moment d'évolution de la

maladie, son ancienneté, la radio-sensibilité de l'adénome hypophysaire, etc., avant d'instituer la radiothérapie.

Considérations sur 12 observations de maladie de Cushing apparue dans l'enfance ou l'adolescence.

Les auteurs présentent 12 observations de maladie de Cushing, apparue dans l'enfance ou l'adolescence. Les observations ont été suivies a l'Institut d'Endocrinologie, par des examens clinique, biométrique, biochimique et radiologique, par des dosages d'hormones et des examens psychologique et électro-encéphalographique.

Selon la période d'apparition du syndrome, les observations ont été réparties par groupes d'âge : infantile, prépubère, pubère et postpubère.

Les différences entre ces groupes consistent en :

1° Présence des tumeurs dans le premier groupe et absence, dans les deux derniers.

2° Vergetures absentes ou fort discrètes dans le premier groupe, évidentes dans le second, très accentuées dans le troisième.

3° Evolution plus lente dans la plupart des cas des deuxième et troisième groupes, comparativement à ceux du premier groupe, ce qui expliquerait peut-être aussi les différences d'élimination hormonale.

4° Absence de l'ostéoporose, dans le premier groupe.

Deux cas particuliers sont relevés : le premier, dans lequel la maladie a coexisté avec une pellagre et chez lequel l'embonpoint caractéristique ne semble s'être installé qu'après l'amélioration de cette dernière affection ; le second, suivi pendant 11 ans, présentait, après une période stationnaire, des signes de ralentissement de la fonction surrénale.

En raison des données exposées, les auteurs discutent la question du diagnostic étiologique et du traitement et démontrent qu'il faut tenir compte de la forme clinique, de l'évolution — progressive, stationnaire ou régressive — et de l'âge.

Le traitement chirurgical, auquel on a eu recours dans les observations avec tumeurs, a amené une amélioration importante et rapide. La radiothérapie hypophysaire a entraîné une amélioration rapide et importante dans l'un des cas ; dans 5 autres, le traitement appliqué en une seule série de séances, ou en 3-4 séries, n'a donné que des résultats minimes, portant en particulier sur la tension artérielle. Au début de la radiothérapie, on a souvent remarqué une stimulation hypophysaire et surrénale, qui peut entraîner certains inconvénients (ostéoporose, calciurie et uricurie avec formation de calculs ou blocage rénal, exacerbation de certaines infections) et impose un traitement préventif.

Dans les observations de Cushing infantile, lorsque les cartilages de croissance sont encore présents, les auteurs proposent un traitement associé, aux hormones de croissance (hormone de croissance, thymus épiphyse) ; ils attirent l'attention sur le fait qu'il est contre-indiqué d'administer de fortes doses d'hormones sexuelles, qui pourraient ossifier ces cartilages.

Les auteurs estiment que, dans la maladie de Cushing, on pourrait obtenir un progrès thérapeutique en perfectionnant le traitement chirurgical, en cherchant un traitement médical qui s'adresse au diencéphale ou des substances, analogues aux médicaments antithyroïdiens de synthèse, qui pourraient inhiber la synthèse d'hormones surrénales.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu E., Augustin M., Opran H. și Stoenescu D., Stud. cercet. endocr. 1952, t. III, nr. 3.
2. Bernheim M. et all., Sem. Hôp. Paris, 1954, nr. 41.
3. Chute et all., Am. J. Pediatr., 1949, nr. 34, p. 20.
4. Cournot L., Sem. Hôp. Paris, 1954, nr. 16.
5. Danghaday W., *Current therapy.* Londra, Howard F. Conn, 1952.
6. Decourt J., Guillemin et al., Sem. Hôp. Paris, 1954, nr. 32.
7. Falk W., Helvetica pediatrica Acta, 1953, t. 8, nr. 3, p. 216.
8. Farber et all., Helvetica pediatrica Acta, 1949, t. 4, nr. 43.
9. Jayler J., McCol et all., Am. J. med., 1954, t. 16, nr. 3, p. 340.
10. Lisser L., J. nerv. and. ment. dis., 1944, nr. 99, p. 727.
11. Marx H., *Innere Sekretion,* Berlin, 1941, p. 368.
12. Parhon C. I., Acta endocrinologica, 1942, nr. 1, p. 17.
13. Parhon C. I., Angelescu E. și colab., Chirurgia, 1955, nr. 3—4, p. 46.
14. Parhon C. I., Stănescu V. și colab., Stud. cercet. endocr., 1954, t. VI, nr. 1—2, p. 285.
15. Pohle E. a. Weissman A., An. of. Int. Med., 1950.
16. Sacrez et al., Arch. fr. de pédiatr., 1953, nr. 109, p. 10.
17. Selye H., *Text book of endocrinology,* Montreal (Canada), 1949.
18. Thompson A. a. Eisenhardt, J. clin. Endocr., 1943, nr. 3, p. 445.
19. Viliauney J., Sem. Hôp. Paris, 1954, nr. 36.

ASUPRA ROLULUI EREDITĂȚII PATERNE ÎNTR-UN CAZ DE VIRILISM PILAR *

Problema virilismului pilar comportă încă multe necunoscute. În ceea ce privește etiologia sa, se pare că în anumite cazuri, este locul să încriminăm o infecție, cea encefalitică între altele. Lucrul acesta l-am observat într-un caz relatat de unul din noi cu Maria Briese. Dar în alte cazuri, etiologia rămîne mai obscură. Ereditatea joacă vreun rol? Observația, care urmează, pare să răspundă afirmativ acestei întrebări.

A. G., 23 de ani, vine să ne consulte pentru o dezvoltare exagerată a părului de pe față și de pe corp. În copilărie, a avut rujeolă și scarlatină. Menstruația a fost aproape întotdeauna neregulată, uneori cu întîrzieri de cîteva luni. Fluxul menstrual este precedat de oarecare dureri lombare, durata sa fiind de aproape 5 zile, iar fluxul de sînge redus. Bolnava ar fi remarcat, încă de acum 7 ani, apariția firelor de păr, pe bărbie, pe față și regiunea cervicală. Diferitele tratamente au rămas fără rezultat. Bolnava mai adaugă, că încă din copilărie ar fi observat fire de păr pe picioare și coapse.

Este o bolnavă cu constituție brevilină. Se remarcă de asemenea o oarecare obezitate. Tegumentele sînt albe, moi, puțin umede și mobile pe țesuturile subiacente.

Pilozitatea capului ca și sprîncenele sînt castanii, abundente. Sprîncenele nu se îmbină pe linia mediană. Genele normale. Pe bărbie, se observă fire de păr tari, blonde, care se continuă pe față și în regiunea cervicală. Se observă de asemenea, cîteva fire de păr în regiunea perimamelonară. Firele de păr axilare și de pe pubis au aspect normal. Se observă de asemenea fire de păr pe picioare și în regiunea superoexternă a coapselor.

Sistemul osos normal. Circumferința craniană : 55,5 cm. Diametrul transvers 16,3 cm ; antero-posterior : 21 cm. Arcul antero-posterior : 32 cm.

Fața rotundă, de culoare trandafirie, fruntea dreaptă, inserția părului, fără nimic particular. Înălțimea frunții : 3,8 cm, pe lături : 3,4 cm,

---

* În colaborare cu Șt.-M. Milcu și G. Borcănescu. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr. (București), 1937, an. 3, nr. 6.

lărgime : 11 cm. Arcadele sprîncenelor puţin accentuate. Distanţa interoculară : 3,7 cm. Nu are exoftalmie. Uşoară congestie a conjunctivelor. Nasul scurt : 4,4 cm. Cîteva fire de păr pe buza superioară. Înălţimea bărbiei : 2,9 cm. Dinţi apropiaţi, cu 4 carii şi o lipsă. Gîtul este scurt.



Distanţa mastoido-sternală : 16 cm, hioido-sternală : 9 cm. Circumferinţa gîtului : 32 cm. Laringele proeminent.

Toracele nu prezintă nimic particular. Lungimea sternului : 18 cm, lăţimea : 3,5 cm. Diametrul antero-posterior, la nivelul celei de a 4-a coaste : 18,5 cm, cel transversal, la acelaşi nivel : 30 cm. Lungimea manubrium — baza apendicelui xifoid : 15 cm. Capacitatea toracică : 8 100 cm^3.

Glandele mamare destul de voluminoase ; areola largă, mamelonul puţin accentuat, fire de păr perimamelonare. Distanţa xifo-ombilicală : 13,5 cm. Diametrul antero-posterior, la acelaşi nivel : 19 cm. Distanţa

pubo-ombilicală: 11 cm. Distanţa biiliacă maximă: 32 cm. Capacitatea abdominală superioară: 6916 ml, inferioară: 10 336 ml, total: 17 252 ml.

Lungimea membrului inferior: 85 cm, a coapsei: 41 cm, a gambei: 44 cm, a piciorului: 23 cm.

Examen visceral. Cîteva raluri subcrepitante, în dreapta, în zona de alarmă. Şocul apexian bate în al 5-lea spaţiu intercostal. Primul zgomot cardiac puţin accentuat. Tensiunea arterială 13/7. Pulsul 90 pe minut. Ficatul percutabil, pe 8,5 cm. Splina, nepercutabilă. Aparatul digestiv: nimic patologic.

Paniculul adipos al abdomenului este mai curînd abundent.

Examen histologic al sîngelui: 3 920 000 globule roşii. Leucocite 5450. Formula: neutrofile 43%, eozinofile: 3%, limfocite 50%, monocite 4%. Deci, mononucleoză, cu limfocitoză accentuată.

Examen biochimic al sîngelui: Glicemie 125 mg%, calcemie serică 10,9 mg%, kaliemie 9,170 mg%, colesterol 183,5 mg%, uree 32 mg%.

Urina: cantitate micşorată 350 ml (?), densitate 1028, cloruri 12.2 g, uree 17,37 g, acid uric 0,46 g, urme de albumină, indican crescut, numeroase leucocite şi cristale de oxalaţi.

Examenul sanguin: reacţia Richard-Biot (Şt.-M. Milcu) este în *hiper* pentru: suprarenale, în *hipo* pentru ovare şi în *orto* pentru hipofiza şi tiroida.

În ceea ce priveşte celelalte glande endocrine, semnalăm o uşoară hipertrofie tiroidiană (circumferinţa gîtului: 23 cm, strălucirea privirii destul de accentuată). Nu are exoftalmie. Puls 95 pe minut.

Bolnava preferă frigul, transpiră mult, părul îi cade, în mică cantitate. Nu are insomnie.

În legătură cu paratiroidele reţinem prezenţa bilaterală a semnului Chvostek; bolnava prezintă carii dentare. Gingiile deşi palide, sîngerează uşor la spălarea dinţilor. Nu se constată simptome subiective de hipoparatiroidie. Timusul nu este percutabil.

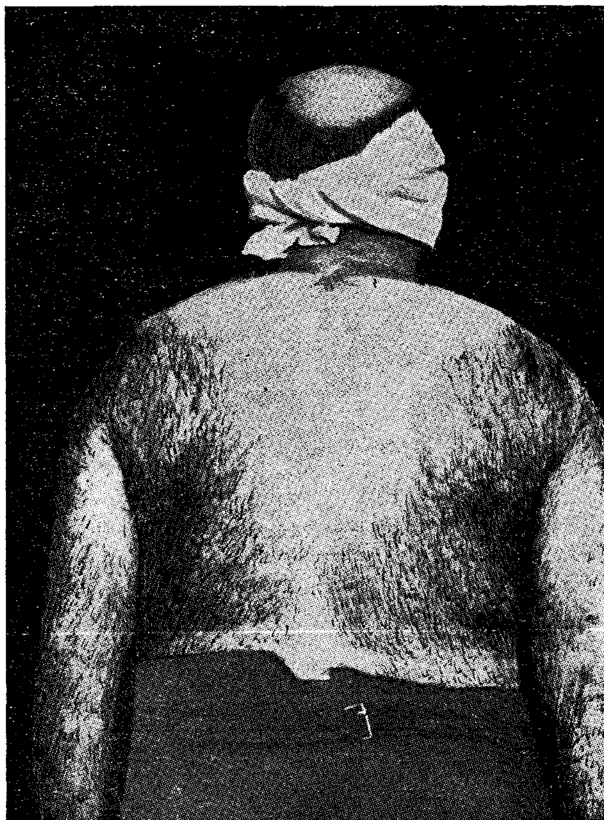
Menstruaţii neregulate, adesea întîrziate, ţinînd 5 zile, dar fluxul este puţin abundent.

Sistemul nervos: nimic deosebit în ceea ce priveşte sensibilitatea generală sau senzorială, reflectivitatea şi motilitatea. Stare psihică normală.

Este vorba deci, de o tînără, de tip brevilin, prezentînd sindromul virilismului pilar, precum şi tulburări menstruale de ordin hipoovarian.

Care este originea sindromului, în cazul nostru? Patogenia virilismului pilar a fost deseori discutată. Legăturile acestui sindrom cu hipoovaria nu sînt destul de clare. Castrarea la femeie nu determină totdeauna, nici chiar după cît se pare în cele mai multe cazuri, semne de virilism, din punct de vedere al sistemului pilos. Oricum, să notăm că la bolnava noastră, examenul serologic (după Richard-Biot) indică totuşi o diminuare a funcţiei ovariene. Dar aceasta din urmă este primitivă sau secundară unei alte tulburări endocrine? Uşoară hipertiroidie, ce există în acest caz, nu ni se pare ca putînd fi încriminată din acest punct de vedere. Însă noi ne gîndim mai degrabă la acţiunea virilizantă

a glandei corticosuprarenale. Pare să existe, în cazul nostru, o hiperfuncţie corticosuprarenală. Constituţia brevilină, tendinţă la îngrăşare şi mai ales reacţia Richard-Biot pozitivă, indică o asemenea stare funcţională. Rolul hiperfuncţiei corticosuprarenalei în virilismul pilar este



bine cunoscut. Dar care este etiologia tulburărilor endocrine în cazul nostru? Tocmai, din acest punct de vedere, observaţia prezentă, ne pare interesantă.

Am avut ocazia să vedem pe tatăl bolnavei *A. G.* Am fost izbiţi de constituţia brevilină a acestui bărbat şi de pilozitatea facială, care urca pînă la regiunea malară.

Este tipul, ce sîntem obişnuiţi să-l atribuim indivizilor cu constituţie hipercorticosuprarenală. Dar mai ales dezbrăcat, acest individ ne-a impresionat prin pilozitatea puţin obişnuită.

Fără îndoială că hirsutismul bolnavei *A. G.* are o importantă componentă de natură ereditară. Este un exemplu de ereditate endocrină din partea tatălui. Acest fapt ni se pare foarte important de reţinut.

Brissaud a relatat observaţii de ereditate paternă în mixedem. Unul din noi a comunicat cu G. Werner observaţii de spasmofilie, transmise de tată. Aceste fapte, precum şi observaţia noastră, arată că anumite distrofii glandulare pot fi transmise prin tată.

О РОЛИ ОТЦОВСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ОДНОМ СЛУЧАЕ ВИРИЛИЗМА С ГИПЕРТРИХОЗОМ

РЕЗЮМЕ

Авторы приводят наблюдения над одной 23-летней больной с явлениями вирилизма и оволосения по мужскому типу, а также менструальными расстройствами вследствии яичниковой недостаточности. Вирилизм, сопровождающийся гипертрихозом, связан в данном случае, по-видимому, с гиперфункцией коры надпочечников.

У отца больной наблюдалось также повышение функции коры надпочечников, сопровождавшееся исключительно развитой волосатостью.

Авторы утверждают, что в приведенном случае особую роль играет наследственная этиология.

Этот случай связывается с другими наблюдавшимися эндокринными синдромами, при которых известную роль, в появлении болезни можно приписать отцовской наследственности.

DU RÔLE DE L'HÉRÉDITÉ PATERNELLE DANS UN CAS DE VIRILISME PILAIRE

RÉSUMÉ

L'article relate l'observation d'une malade de 23 ans, présentant des phénomènes de virilisme pilaire et des troubles menstruels du type hypo-ovarien. Ce virilisme pilaire semble tenir à une hyperfonction cortico-surrénale.

Le père de la malade est également un hypercortico-surrénal, avec une pilosité particulièrement abondante.

L'étiologie héréditaire du syndrome, que la malade accuse, est affirmée.

L'auteur établit un rapprochement entre cette observation et d'autres, de syndromes endocriniens, où l'hérédité paternelle semble pouvoir être incriminée.

CERCETĂRI ASUPRA PATOLOGIEI DE CORELAȚIE

CERCETĂRI ASUPRA ALTERAȚIILOR GLANDELOR SUPRARENALE LA ANIMALELE ETIROIDATE SAU TIRO-PARATIROIDECTOMIZATE PRECUM ȘI ÎN ALTE STĂRI FIZIOLOGICE, PATOLOGICE ȘI EXPERIMENTALE * (INANIȚIE, INTOXICAȚIE CU PILOCARPINĂ, CASTRAȚIE, INFECȚII)

Modificările produse în organism de extirparea glandei tiroide sînt atît de profunde, alterația nutriției generale este atît de însemnată încît studiul insuficienței tiroidiene constituie unul din capitolele cele mai însemnate ale patologiei generale și ale neuropatologiei.

Dar în concertul patologic general al acestei insuficiențe a cărui expresie maximă o găsim în mixedemul infantil franc, fiecare organ, fiecare țesut își traduce suferința lui.

Pînă în prezent cunoaștem mai cu seamă insuficiența tiroidiană și același lucru îl putem afirma și despre cea paratiroidiană etc.

Cercetărilor prezente și viitoare le este dat să întreprindă opera de analiză de a arăta în ce mod diferitele organe sînt influențate de aceste insuficiențe și care sînt urmările simptomatologice ale modificărilor fiecărui organ în parte.

Lucrarea de față constituie o îndrumare în această direcție.

Ne vom ocupa aici mai cu seamă cu starea cortico-suprarenalei la animalele cu insuficiență tiroidiană sau tiroido-paratiroidiană experimentală.

Dar pentru a putea compara aceste modificări cu acelea ce se produc în alte condiții și pentru a putea cunoaște mai bine natura lor și a le fixa locul în patologie, vom mai relata și rezultatul altor experiențe sau cercetări complementare ce am întreprins.

Înainte de a trece la expunerea rezultatelor noastre vom menționa însă pe acelea obținute de alți cercetători care s-au ocupat cu problema

* În colaborare cu G. Marinescu. Publicat în Romînia medicală, 1908, nr. 10—11.

modificărilor glandelor suprarenale în diferite condiţii. Mai mulţi autori au studiat aceste modificări.

Astfel Batelli şi Ornstein (1), extirpînd cîte o glandă suprarenală la 3 iepuri şi 7 cîini, au dozat adrenalina în cea rămasă, după un interval de o zi pînă la 3 luni de la operaţie. Cantitatea găsită în glanda rămasă n-a fost însă în nici un caz superioară celei din glanda extirpată, ba chiar în unele cazuri era inferioară în mod apreciabil.

Stilling (2), după extirparea unei suprarenale la iepure, a văzut hipertrofia celei rămase în care a constatat şi fenomene de cariokineză. Petit (3), după aceeaşi operaţie, a observat o vascularizaţie mai mare a glandei neextirpate, precum şi o însemnată creştere în volum a celulelor acesteia pe care o compara cu aceea observată de el în urma intoxicaţiei cu pilocarpină şi în unele infecţii.

Labzine (4), extirpînd porţiuni de suprarenală, a observat o multiplicare a celulelor zonei glomerulare evidentă chiar după 24 de ore şi care diminua către a 5-a zi. Pnade (5) a văzut atrofia suprarenalei după secţiunea nervului splanhnic sau a plexului celiac. Théodossieff (6), Cecca (7), Marrassini (8) au studiat modificările glandelor suprarenale consecutive castraţiei.

Primul din aceşti autori, studiind suprarenalele la căţele castrate de cel mult zece luni, a observat o hiperplazie a zonei glomerulare şi a celei fasciculate. Din contră cea reticulată şi medulară suferă mai de grabă o reducere de volum. În primul rînd se produce hiperplazia zonei glomerulare care înaintează pînă la cea medulară şi în acelaşi timp formează proeminenţe neregulate sub capsula de înveliş. Zona fasciculată prezintă şi ea mai tîrziu focare neregulate de hiperplazie ce pătrund în cea medulară. Se observă fenomene de cariokineză.

Cecca, în urma castraţiei testiculare şi ovariene, observă hipertrofia substanţei medulare datorită măririi de volum a elementelor neuroepiteliale (?) precum şi o hipertrofie aparentă a zonei corticale ale cărei celule nu arată alteraţii importante, nici în ceea ce priveşte numărul lor, nici relativ la aspectul lor.

Marrassini, în urma castraţiei testiculare la cobai, observă hiperpigmentaţie şi diminuarea celulelor siderofile ale reticulatei. Spongiocitele diminuă. Modificările acestea se atenuează repede şi dispar în 15 sau 20 de zile.

După nefrectomia unilaterală acelaşi autor observă vacuolizarea zonei fasciculate precum şi o uşoară mărire de volum şi siderofilie a celulelor medulare.

Guieysse (9) observă că în timpul gestaţiei glanda suprarenală este constant mărită de volum la cobai, avînd o vacuolizare exagerată a zonei spongioase care cotropeşte pe cea fasciculată. Există o abundentă siderofilie. Pigmentul, substanţele grase şi zona medulară n-ar suferi modificări. Maximul acestor modificări ar fi spre mijlocul sarcinii (la a 30-a zi), diminuînd în urmă, deşi se recunosc încă după trei luni de la naştere. Ar fi vorba de o hiperfuncţie, căci după 50 de minute de la o injecţie de clorhidrat de pilocarpină glanda prezintă acelaşi aspect

ca în timpul sarcinii. Marrassini, în cursul sarcinii, tot la cobai, observă vacuolizarea zonei fasciculate, siderofilie și diminuarea pigmentului în cea reticulată.

Mai notăm că Gouget (10) a observat hipetrofia glandelor suprarenale în saturnismul experimental, că Gourand și Dopter (11) au văzut leziuni degenerative precum și proliferarea zonei glomerurale în urma nefrectomiei, că Bernard și Bigart (12), Bordier și Bonne (13) au constatat vacuolizarea zonei fasciculate, primii prin faradizarea membrelor posterioare (la cobai) timp de o oră și jumătate, ultimii prin tetanizarea mușchilor, că Labzine în infecția streptococică a întîlnit leziuni degenerative fără hiperplazie, că în fine Bonnamourr (14) în inaniție și intoxicația difterică ar fi găsit supraproducție de grăsime și de pigment, și uneori cariokineză.

Precum se vede, glandele suprarenale încearcă modificări apreciabile în circumstanțe din cele mai variate.

O problemă interesantă era aceia de a se ști dacă ele suferă vreo alterație la animalele etiroidate.

Primii autori care au cercetat această problemă sînt Albertoni și Tizzoni (15) și apoi Rogowitch (16).

Rezultatele examenelor lor au rămas însă negative.

Alquier (17) într-o lucrare din care am împrumutat o parte din datele bibliografice de mai sus, a reluat problema modificărilor glandelor suprarenale după extirparea uneia din ele, în timpul sarcinii și după tiro-paratiroidectomia uni- sau bilaterală.

Din concluziile acestei interesante lucrări reiese că după ablația uneia din glandele suprarenale la cîine, glanda restantă prezintă modificări nete, după o lună și mai cu seamă după două.

Aceste modificări constau mai cu seamă în mărirea de volum și în vacuolizarea spongiocitelor care ocupă toată partea externă a stratului fasciculat.

În partea profundă a acestuia din urmă și în cel reticulat, pigmentul este mai abundent dar mai puțin net, tot astfel corpii siderofili; cantitatea de grăsime este de asemenea mărită. Substanța medulară, vasele și țesutul interstițial nu prezintă decît modificări puțin nete și care nu par a avea importanță.

Aceste modificări concordă cu ceea ce alți autori au observat după injecțiile cu pilocarpină și par a indica o hiperactivitate a glandei.

Dar nu există multiplicarea normală a celulelor glandei.

Studiul suprarenalelor normale în hiperactivitate confirmă la cîine observațiile făcute de Mulon la cobai cu privire la rolul generator al stratului glomerular singurul care prezintă aspecte de diviziune celulară de regulă directă și excepțional kariokineze. De asemenea și observațile asupra excreției pigmentului în vasele sanguine care se face, în mod holocrin.

Modificările constatate în hipertrofia compensatorie sînt acuzate și în sarcină. Le regăsim după tiroidectomia unilaterală cu supraviețuire prelungită, cel puțin timp de mai multe săptămîni.

Din contră tiroidectomia (este vorba de tiro-paratiroidectomie), este urmată imediat de modificări inverse constînd în dispariţia spongiocitelor cu modificări profunde în glomerulară ai cărei nuclei şi celule devin rotunjite şi iau caracterul celulelor stratului fasciculat. Aspectul corticalei devine atunci foarte asemănător aceluia al suprarenalelor omului în stare normală. Adăugăm că nucleii de obicei denşi şi de culoare închisă devin clari, cu numeroşi nucleoli sau fragmentări ale cromatinei.

Dacă se admite ipoteza după care primul tip indică hiperactivitate glandulară ultimul, care este tocmai cel opus, ar trebui să reprezinte o fază de hipofuncţie a suprarenalei.

După tireoidectomie urmează deci o fază imediată de hipofuncţie, care s-ar atenua după mai multe săptămîni, dacă animalul supravieţuieşte fără accidente.

Pentru Alquier aceste leziuni traduc poate numai o reacţie la o autointoxicaţie. Tot astfel ar putea să fie interpretată, după acest autor şi hipertrofia zisă compensatorie consecutivă ablaţiei unei suprarenale.

Alquier a supus unul din animalele sale etiroidate la opoterapia tiroidiană. Acest animal a supravieţuit 13 zile. Leziunile mai sus descrise în tiroidectomie sînt aici abia schiţate, dar animalul prezenta în schimb leziuni degenerative foarte intense ale suprarenalei constînd în necroză, aspect tulbure şi vitros al protoplasmei, nucleii palizi sau în picnoză.

Reţinem încă din lucrarea lui Alquier, că la o căţea tiroidectemizată în timpul sarcinii, aspectul suprarenalelor era analog cu acela din sarcina simplă şi că tot astfel era la o căţea bătrînă ce a supravieţuit tiroparatiroidectomiei graţie unei paratiroide ce s-a hipertrofiat. Această căţea, devenind însărcinată după 5 luni de la operaţie, a sucombat de eclampsie, cînd sarcina era aproape la termen.

Noi înşine, fără a cunoaşte lucrarea lui Alquier, apărută cu cîteva luni mai înainte, ne-am pus problema modificărilor glandelor suprarenale la animalele etiroidate.

Primele noastre cercetări au fost făcute pe cîine. Animalele operate în număr de 6 au supravieţuit pînă la 12 zile după ablaţia aparatului tiro-paratiroidian.

Am studiat pentru un moment substanţa corticală servindu-ne de coloraţia cu Scharlach-hematoxilină. La cîinele normal, precum am arătat în comunicarea ce am prezentat asupra acestui subiect în şedinţa din 16 aprilie 1908, a reuniunii biologice, grăsimea este răspîndită în abundenţă în toate celulele substanţei corticale şi se prezintă sub formă de picături mici sau mari, închise în genere în interiorul protoplasmei celulare mascînd nucleul şi protoplasma celulei. Macroscopic, pe secţiunea colorată cu această metodă, zona corticală apare în roşu, pe cînd la animalele etiroidate apare în roşu-violet.

La microscop se constată la aceste animale o scădere însemnată a substanţelor grase, mai puţin marcată în zona glomerulată şi avînd din contra maximum de intensitate în partea externă a zonei fasciculate. În

aceasta nu mai găsim bule sau picături mari ca în starea normală, ci picături mici sau adevărate granulaţii.

La 2 animale supuse la opoterapia tiroidiană, dintre care unul a sucombat, iar altul a fost sacrificat după 12 zile, substanţa corticală nu diferă în mod apreciabil de aceea a animalelor normale, ceea ce indică că rezultatele obţinute mai sus ţin într-adevăr de ablaţia aparatului tiro-paratiroidian.

De atunci am repetat această operaţie încă la 3 cîini, confirmînd în totul primele noastre rezultate. Diminuarea grăsimii este evidentă, deşi relativ puţin marcată deja după 24 de ore de la operaţie.

Se ştie că în urma extirpării aparatului tiro-paratiroidian cîinii refuză de cele mai multe ori alimentele.

S-ar putea spune că alteraţiile găsite de noi, care concordă destul de bine cu acelea ale lui Alquier, şi care constituie imaginea pozitivă a unui tablou reprezentat prin imaginea negativă în cercetările lui Alquier, s-ar putea presupune că aceste alteraţii sînt datorite inaniţiei.

Pentru a vedea întrucît această ipoteză este adevărată, am supus la inaniţie 4 animale. Unul din ele, un cîine robust, a supravieţuit 30 de zile absenţei alimentaţiei. Un altul, un cîine slab, a sucombat din contră după 4 zile. Celelalte două animale au sucombat după 8 şi 14 zile.

La animalul ce n-a trăit decît 4 zile, nu se observă o reducere marcată a substanţelor grase din substanţa corticală. Totuşi putem găsi unele zone, puţin întinse de altfel, în care grăsimea este puţin abundentă.

Din contră, în substanţa reticulată sau în zona cea mai internă a celei fasciculate, găsim insule în care grăsimea este foarte abundentă, mai abundentă chiar decît în stare normală şi dispusă sub formă de picături mari ce umplu tot corpul celulei.

Vom mai remarca că în acest caz zona glomerulată nu se distinge net de cea fasciculată confundîndu-se în multe locuri pe nesimţite cu aceasta din urmă.

La animalul sacrificat după 8 zile se observă o reducere destul de uniformă a grăsimii din zona glomerulară şi cea fasciculată. Grăsimea apare dispusă mai cu seamă sub formă de granulaţii sau picături mici. Picăturile mari sînt mai rare. Scăderea grăsimii este mai puţin marcată în stratul reticulat.

La animalul sacrificat după 14 zile observăm de asemenea o reducere puţin marcată de altfel a grăsimei din stratul fasciculat şi reticulat şi mai puţin în cel glomerural.

La animalul sucombat după 30 de zile de inaniţie găsim insule în care grăsimea este aproape complet absentă alături de altele în care aceasta este cel puţin tot aşa de abundentă ca în starea normală sau chiar mai abundentă.

Aceste experienţe tind să probeze că sub influenţa inaniţiei se produce, cînd aceasta datează de mai multă vreme, o scădere a substanţelor grase din glanda suprarenală, scădere care în tot cazul şi pentru un număr egal de zile este departe de a fi comparabilă cu aceia a animalelor tiro-paratiroidectomizate. Totuşi la un căţel de cîteva săptămîni, după 9,5 zile de inaniţie am găsit un aspect ce aminteşte pe acela al

glandelor suprarenale ale animalelor etiroidate. Cauza care produce scăderea aşa de însemnată la acestea din urmă, trebuie căutată după noi într-o profundă tulburare a echilibrului trofic.

Ca şi Alquier, am practicat şi tiro-paratiroidectomii unilaterale. Pînă în prezent n-am examinat decît glanda unui pisoi operat în vîrstă de 4 săptămîni şi sacrificat după 30 de zile.

În acest caz grăsimea este destul de abundentă în toate straturile corticalei. Comparativ totuşi, glanda martorului, din aceeaşi sarcină şi sacrificat în aceeaşi zi, prezintă oarecare deosebiri. La animalul operat, zona glomerulară pare a conţine ceva mai puţină grăsime decît la martor sau cel puţin contrastul dintre această zonă şi cea fasciculo-reticulată este mai puţin marcat. La martor, din contră, găsim faţă de animalul operat o predominanţă a celulelor mari umplute complet de grăsime şi ocupînd zona fasciculată şi, mai ales, cea reticulată. Este de remarcat că animalele sugeau.

Această experienţă, făcută de altfel în condiţii puţin diferite de acelea ale lui Alquier, care a operat pe cîini adulţi, nu pare a confirma hiperfuncţia găsită de acest autor la animalele cu ablaţia tiro-paratiroidiană unilaterală. Cercetările merită a fi încă continuate.

Am văzut că Guieysse susţine a fi găsit o hiperfuncţie suprarenală (constatată histologic) prin injecţia de pilocarpină. Am întreprins noi înşine o astfel de experienţă. Injectînd 5 cg de pilocarpină intraperitoneal la un cîine, am sacrificat animalul după 90 min. În zona corticală din acest caz, cu metoda Scharlach-hematoxilină, găsim o cantitate mare de grăsime. Deşi aspectul nu se depărtează mult de tipul normal, putem zice că depărtarea este mai de grabă în sensul unei hipo- decît al unei hiperfuncţii.

Dar Guieysse a sacrificat animalul după 50 min, iar noi după 90 min.

Se poate deci pune problema dacă n-a existat şi aici un stadiu de hiperfuncţie urmat de un altul de epuizare relativă?

Acţiunea pilocarpinei asupra secreţiei suprarenalei constituie o problemă importantă ce merită a fi reluată.

Pentru un moment ne mărginim a aduce constatarea făcută în cazul nostru ca un simplu document.

În experienţele ulterioare va trebui să se varieze atît doza cît şi timpul după care animalul va fi sacrificat.

Am mai examinat glanda suprarenală a unei căţele, gravidă, aproape de termen.

În acest caz am găsit în zona corticală o cantitate de grăsime ce nu ni s-a părut a se depărta de tipul normal. În stratul reticulat grăsimea este ceva mai puţin abundentă ca în cel glomerural şi fasciculat, rămînînd totuşi destul de abundentă. Zona glomerurală ni s-a părut a prezenta un proces proliferativ. În partea internă a ei, adică spre zona fasciculată, celulele prezintă mai puţină grăsime şi aceasta se prezintă sub formă de picături mici sau granulaţii. Este vorba, credem, de celule

tinere, neformate. Aceste celule formează între restul stratului și cel fasciculat o bandă aparentă în care grăsimea este mai puțin abundentă.

O altă particularitate demnă de notat este prezența unui însemnat număr de granulații fine ce au prins mai mult sau mai puțin intens colorația roșie cu Scharlach în celulele substanței medulare.

Nu este vorba aici de celule ale substanței corticale împrăștiate în cea medulară, precum se poate vedea uneori, ci de celulele medularei însăși, care se disting de altfel în mod foarte evident de acela ale substanței corticale.

La un cîine cu o dublă castrație testiculară, sacrificat după 9 zile de la operație, substanța corticală amintește destul de bine pe aceea din cazul precedent, mai cu seamă în ceea ce privește stratul glomerular. Găsim și aici banda de celule interne ale acestui strat, mai puțin bogate în grăsime și contrastînd astfel cu celulele stratului fasciculat și ale restului celui glomerular.

La o cățea castrată și sucombată prin infectarea plăgei externe după 9 zile de la operație, grăsimea este mult diminuată, mai cu seamă în partea externă a stratului fasciculat. Dar și în restul acestuia și în cel glomerular se prezintă mai cu seamă sub formă granuloasă, sau de picături mici. În stratul glomerular grăsimea este mai bine păstrată

Alterațiile din acest caz amintesc pe acelea ale animalelor ce au suferit o dublă tiro-paratiroidectomie. Tot astfel, în cazul unui cîine ce suferise legătura vaselor unui membru inferior și care a sucombat după 14 zile de la operație, prin infecția plăgii.

La un cîine ce primise o injecție de acid acetic (1%) într-un lob tiroidian și care a sucombat după 4 zile prin pneumonie și edem pulmonar (în stînga), glanda suprarenală prezintă aspectul normal din punctul de vedere al substanței corticale cu care ne ocupăm pentru moment.

Același lucru se poate zice despre suprarenala unui cîine ce suferise o nefrectomie unilaterală și care a fost sacrificat după 12 zile de la operație.

Am mai examinat suprarenalele la 2 pisici tinere, operate la vîrsta de 3 săptămîni și cu dublă tiro-paratiroidectomie, sucombate una după 2 zile, alta după 22 de zile de la operație.

Grăsimea ni s-a părut diminuată și în aceste cazuri, dar mai puțin totuși, decît la cîinii din experiențele deja citate.

Explicația trebuie, credem, căutată în faptul că animalele ce sug sînt supuse unei opoterapii naturale ce compensează pînă la un punct secrețiile absente deoarece în lapte trec cel puțin unele din principiile glandulare.

Sacrificînd după 40 de zile de la o dublă tiro-paratiroidectomie un pisoi ce sugea, am găsit suprarenalele mai mici în greutate decît ale martorului provenit din această sarcină, dar aspectul era la fel în ambele cazuri.

Este de remarcat că în aceste cazuri zona glomerulară este mult mai săracă în grăsime decît cea fasciculată. Am notat contrariul la un cîine după aceste operații.

Dar ar fi o eroare dacă s-ar crede că aceasta se datorește tiroidectomiei. La pisică, ne-am putut convinge, este normal ca zona glomerulară să fie săracă în grăsime și ne permitem a atrage atenția asupra acestei dispoziții. De asemenea, am observat la pisică, cel puțin la animalul adult, o zonă extrem de netă de spongiocite în partea externă a zonei fasciculate, fapt ce de asemenea merită să fie reținut.

Am examinat însă suprarenalele după ablația lobilor tiroidieni la 3 iepuri, dintre care unul tînăr n-a supraviețuit decît 2 zile și jumătate. Cei doi adulți au fost sacrificați după 32 de zile. Unul din ei prezenta o pleurezie purulentă stîngă. Celălalt, de asemenea, o dublă pleurezie cu un exsudat sanghinolent, cam de culoarea ciocolatei și cu falșe membrane de pulmoni.

La aceste animale, mai cu seamă la aceste două din urmă, grăsimea se găsește în mare cantitate în zona fasciculată și reticulată. Ca și la pisică, este din contră mai puțin abundentă în cea glomerulară, ceea ce constituie o stare normală pentru iepure, ca și pentru pisică.

Cercetările de mai sus confirmă datele din precedenta noastră comunicare, relative la scăderea considerabilă a grăsimii la cîinii tiro-paratiroidectomizați.

Ele mai arată că această scădere nu este în raport cu inaniția acestor animale, căci această stare nu produce modificări așa de accentuate, chiar atunci cînd ea se prelungește peste durata maximă de supraviețuire a animalelor noastre, cel puțin la animalele adulte.

Animalele ce sug se comportă în mod diferit, din punctul de vedere al grăsimii suprarenale.

Lucrul era de altfel de așteptat, cu atît mai mult cu cît acestea supraviețuiesc un timp nedeterminat, dar în tot cazul incomparabil mai mult decît celelalte, putînd trăi luni de zile, cu toată absența aparatului tiro-paratiroidian. Aceste animale sînt în definitiv în condițiile celor supuse la o bună opoterapie.

La iepure, suprarenalele par a se comporta în mod diferit, după ablația lobilor tiroidieni.

Cauza poate fi căutată în faptul că la aceste animale paratiroidele externe persistă, pe cînd la cîine avem a face cu o dublă insuficiență glandulară.

Faptul acesta merită a fi luat în considerație și studiat mai de aproape, căci deși, precum am zis în comunicarea noastră anterioară și după datele ce posedăm pînă în prezent, glanda tiroidă are mai cu seamă un rol trofic, iar cele paratiroide un rol antitoxic, mai există și alte fapte ce par a demonstra că partea paratiroidelor poate fi mai însemnată decît ni s-a părut în primul moment. Astfel precum am văzut, Alquier citează cazul unei cățele ce a supraviețuit, grație persistenței unei paratiroide, operației și care sucombînd în timpul sarcinii cu crize de eclampsie s-a văzut că glandele suprarenale nu difereau în aspectul lor de acelea ale unei cățele însărcinate normale.

În definitiv deosebirea între fenomenele unei intoxicații și acelea ale unor tulburări trofice sînt mai mult aparente decît reale. Primele ca și ultimele se reduc la o alterație a mecanismului fizico-chimic ce consti-

tuie ceea ce numim nutriţia intimă a celulei şi a cărei manifestare esenţială este însăşi viaţa acesteia.

Dar în tulburările, zise de obicei trofice, nutriţia nu este cu totul împiedicată, pe cînd în acelea atribuite intoxicaţiilor, ruperea echilibrului nutritiv este mai bruscă şi adeseori imposibil de restabilit.

Este drept că cercetările lui Alquier ne dau numai imaginea negativă şi putem încă face oarecare rezerve asupra unora din rezultatele lor. Ele nu sînt însă lipsite de valoare şi noi înşine, examinînd glanda suprarenală a unui motan în vîrstă de 6 ani, căruia i-am făcut ablaţia totală a aparatului tiro-paratiroidian, am constatat pe secţiuni colorate numai cu hematoxilină-eozină o deosebire esenţială faţă de starea normală. Pe cînd în această din urmă condiţie găsim la partea externă a stratului fasciculat o zonă extrem de netă de spongiocite, la animalul operat nu găsim nimic asemănător.

Mai notăm alteraţiile găsite în unele stări infecţioase şi care se apropie de acelea ale animalelor tiro-paratiroidectomizate.

Aceste alteraţii se produc sub influenţa directă a infecţiei, sau prin intermediul unei alteraţii prealabile a aparatului tiro-paratiroidian, alteraţii frecvente în cursul infecţiilor?

Este o problemă ce reclamă noi cercetări.

Un ultim punct, înainte de a termina.

Cercetările de mai sus trebuie considerate ca un prim pas în studiul modificărilor glandelor suprarenale, la animalele tiro-paratiroidectomizate. Nu încape nici o îndoială că acestea nu sînt singurele. Ne propunem să revenim într-o lucrare ulterioară asupra rezultatelor ce vom mai avea în cercetările ce am întreprins, mai cu seamă asupra alteraţiilor substanţei medulare.

Ni se pare extrem de probabil că şi acestea trebuie să se producă în sensul unei hipofuncţii, ceea ce ar fi în stare să ne explice scăderea tensiunii arteriale în mixedem, găsită de Muggia (20), Jeandelize şi Parisot (21).

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ НАДПОЧЕЧНИКА С УДАЛЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ИЛИ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ, А ТАКЖЕ ПРИ ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ЖИВОТНЫХ

РЕЗЮМЕ

Исследования надпочечников тирео-паратиреоидэктомированных животных показывают значительное снижение надпочечниковых липоидов. Снижение количества этих веществ не связано с голоданием. Животное, находящееся в периоде кормления грудью, отличается с этой точки зрения, так как благодаря материнскому молоку они подвергаются своеобразной опотераиии.

При инфекционных состояниях отмечаются изменения надпочечников. Возникает вопрос, является ли это прямым последствием инфекции или косвенным последствием предварительного изменения тиреопаратиреоидной системы. Изучались также патологические изменения надпочечников в результате кастрации, отравления пилокарпином и т. д.

RECHERCHES SUR LES ALTÉRATIONS DES GLANDES SURRÉNALES CHEZ LES ANIMAUX THYROÏDECTOMISÉS OU THYRÉO-PARATHYROÏDECTOMISÉS AINSI QUE DANS D'AUTRES ÉTATS PHYSIOLOGIQUES, PATHOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

RÉSUMÉ

Les recherches entreprises sur les surrénales des animaux thyréoparathyroïdectomisés révèlent une baisse considérable des lipoïdes surrénaux. La baisse de ces substances ne peut être rapportée à l'inanition. A ce point de vue, les animaux qui tettent se comportent différemment, étant donné que la lactation assure une bonne opothérapie.

Dans les états infectieux, on constate des altérations des surrénales. Les auteurs se demandent si elles représentent une conséquence directe de l'infection ou celle d'une altération préalable de l'appareil thyréoparathyroïdien. Ils étudient les troubles des surrénales qui apparaissent par suite de la castration, de l'intoxication par pilocarpine, etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Batelli et Ornstein, C. R. Soc. Biol., 1907, p. 677.
2. Stilling, Revue de médecine, 1888.
3. Petit, Thèse de Paris, 1896.
4. Labzine, Arch. de Sc. biol. de St. Pétersbourg, 1905, t. XI, p. 249.
5. Pnade, Arch. lat. de méd. et de biologie, 1903, p. 78.
6. Théodossieff, Russki Wratch, 1906, p. 135.
7. Cecca, Soc. médico-chirurgicale de Bologne, 7 martie 1904, în Presse méd. 1904.
8. Marrassini, La Sperimentale, 1906, t. IX, p. 198.
9. Guieysse, Thèse de Paris, 1901.
10. Gouget, C. R. Soc. Biol., 1901, p. 1659.
11. Gourand et Dopter, C. R. Soc. Biol., 1904, p. 290.
12. Bernard et Bigart, C. R. Soc. Biol., 1902, p. 1400.
13. Bordier et Bonne, C. R. Soc. Biol., 1903, p. 355.
14. Bonamourr, Bibliographie anatomique, 1906, p. 87.
15. Albertoni et Tizzoni, Archivio per le Scienze mediche, 1886, vol. X, p. 45.
16 Rogowitch, Arch. de physiol., 1888, t. II, p. 418.
17. Alquier, Gazette des Hôpitaux, 1907, p. 723.
18. Marinesco et Parhon, C. R. Soc. Biol., 1908, p. 768.
19. Marinesco, C. R. Soc. Biol., 1908, p. 961.
20. Mugia, *Contributo allo studio del mixœdema infantile,* Morgagni, Giuglio, 1899.
21. Jeandelize et Parisot, Réunion biologique de Nancy, 22 aprilie 1907.

ACŢIUNEA HORMONULUI CORTICOSUPRARENAL ASUPRA TIROIDEI ŞI HIPOFIZEI *

Studiul corelaţiilor interglandulare este încă departe de a fi terminat deşi cunoştinţele noastre în acest domeniu au făcut mari progrese.

Corelaţiile corticosuprarenale rămîn în bună parte încă de studiat.

Cercetările mai vechi referitoare la acţiunea diferitelor extracte suprarenale sau a pulberii de aceste organe asupra glandei tiroide sînt puţin concordante, condiţiunile în care s-a experimentat fiind ele însele foarte diferite. Doritorii de a le cunoaşte la vor găsi rezumate în : Parhon et Goldstein, *Traité d'endocrinologie,* Iaşi, 1923, t. I, p. 89—91.

Printre lucrările mai recente găsim de citat constatarea lui Jores, Schultze şi Mellingoff că hormonul tireotrop scade la jumătate după suprarenalectomie, iar tiroida acestor animale se găseşte în repaus. În aceste condiţii hormonul corticosuprarenal, adrenalina şi acidul ascorbic măresc din nou conţinutul hipofizei în hormon tireotrop. Pe de altă parte la animalele normale hormonul cortical şi acidul ascorbic determină o creştere a hormonului tireotrop din hipofiză şi activează glanda tiroidă.

Faptul că avem astăzi preparate sintetice pure a căror acţiune nu este complicată de aceea a diferitelor impurităţi ne permite să facem cercetări mai precise.

În comunicarea ce urmează relatăm rezultatul primelor noastre experienţe din acest punct de vedere şi în special relativ la modificările tiroidei şi ale hipofizei sub influenţa acestui tratament, modificări ce ni s-au părut din cele mai caracteristice.

Trei pisoi nou-născuţi au primit injecţii subcutanate, a cîte 2 mg. cortiron Schering, a 3-a şi a 4-a zi după naştere.

Animalele au fost sacrificate după 24 de ore de la ultima injecţie în acelaşi timp cu 2 martori de aceeaşi vîrstă şi din aceeaşi sarcină.

Mai multe glande endocrine ale acestor animale au fost fixate în lichidul Bouin, incluzionate în parafină, secţionate şi colorate cu hematoxilină-eozină.

* În colaborare cu D. Postelnicu, Publicat în Acta endocrinologica, 1943, nr. 3, p. 87.

Dăm aici constatările făcute, începînd cu glanda tiroidă.

Animalul injectat nr. 1. Pe o secţiune din această glandă, examinată cu un măritor mic, se observă că cea mai mare parte a ţesutului tiroidian este reprezentată de epiteliul interstiţial. În aceasta găsim presăraţi foliculii tiroidieni, cei mai mulţi de mici dimensiuni şi numai în mod excepţional dilataţi. Celulele ce căptuşesc foliculii sînt în general cubice şi numai rareori ceva mai turtite fără să întîlnim în nici un caz aspectul endotelioid.

Coloidul din interiorul foliculilor este colorat în mod destul de intens cu eozină arătînd o densitate suficientă dar în multe vezicule prezintă vacuole de resorbţie la periferie şi de asemenea uneori în întreaga masă. Din această cauză densitatea lui poate să apară pe alocuri ca ceva mai scăzută judecînd după gradul colorabilităţii. Vacuolele sînt mai rare în foliculii mici şi foarte adeseori lipsesc cu totul.

Ţesutul conjunctiv interstiţial nu este abundent, iar vascularizaţia este foarte puţin evidentă.

Examenul secţiunilor la imersie arată că nucleii, cu nucleoli, sînt în general bogaţi în granulaţii destul de voluminoase. Forma nucleilor este sferică sau ovalară. Nu am observat prezenţa de figuri cariokinetice. Rari nuclei picnotici.

Celulele au o structură fin şi vag granulară. Coloidul în genere, cu excepţia vacuolelor, este omogen. Rar cîte un folicul cu conţinut granular.

Martorul nr. 1. Pe secţiunea examinată cu un măritor mic observăm că epiteliul interstiţial este în mod evident mai puţin abundent decît la animalul injectat. Foliculii sînt mai numeroşi şi de regulă mai mici decît la animalul tratat. Coloidul, redus adeseori la o simplă picătură, este mult mai puţin vacuolat. În special vacuolele mari sînt în genere absente.

La imersie se observă că celulele sînt cubice cu nuclei rotunzi uneori ovalari, cu 1 sau 2 nucleoli şi granulaţii de cromatină de dimensiuni variate, uneori destul de voluminoase dar de cele mai multe ori de mici dimensiuni.

Am avut impresia că abundenţa granulaţiilor nucleare mai voluminoase este mai accentuată la animalul injectat, la martori întîlnind mai des granulaţii pulverulente.

Ţesutul conjunctiv nu este prea abundent şi vascularizaţia este de asemenea puţin evidentă.

Într-o anumită regiune am găsit un folicul voluminos cu celule înalte cu bogată protoplasmă spre cavitatea foliculului. În cavitate blocuri neregulate de coloid (corp postbranhial?).

De asemenea am întîlnit o formaţiune de dimensiunile unui folicul constituită din celule periferice ce înconjură o masă de celule neregulate poliedrice cu membrană roză cu dublu contur, cu nuclei adesea excentrici şi adesea deformaţi, reduşi de volum şi coloraţi omogen, cu granulaţiile pe cale de dispariţie. Celulele sînt clare, goale, amintind pe cele vegetale.

În general vorbind, deosebirea dintre glanda animalului injectat și a martorului este destul de evidentă. În special în ceea ce privește abundența și dimensiunile vacuolelor, diferența între cele 2 organe se impune din primul moment.

Animalul injectat nr. 2. Cu un măritor mic se observă și în acest caz că țesutul epitelial interstițial este relativ mult dezvoltat, mai puțin totuși decît în cazul 1.

Foliculii sînt de dimensiuni mici și medii au celule cubice și coloidul este adeseori bogat vacuolizat atît la periferie cît și în centru. Coloidul are o colorație roză închisă, deci consistență relativ mare.

Cu imersie se observă că celulele sînt cubice, uneori cubice înalte, rar ceva mai turtite. Nucleii sînt în genere de formă sferică, uneori ovalari destul de bogați în granulații, cu 1 sau 2 nucleoni. Celulele au o aparență fin granulară. Vascularizația în genere este puțin aparentă.

Martorul nr. 2. Și în acest caz țesutul epitelial interstițial este mai puțin dezvoltat decît acel al animalului injectat. Totuși deosebirea nu este prea evidentă. Privită cu imersie secțiunea mai arată pe lîngă acest epiteliu numeroși foliculi conținînd coloid care, după colorația sa roșie destul de intensă cu eozină, are desigur o consistență destul de însemnată. Acest coloid nu conține în genere vacuole de resorbție de dimensiuni mari ca la animalul injectat ci în unii foliculi la periferie, nu rare ori și în centru, se constată vacuole mici putînd fi evaluate la 1/3 sau cel mult la jumătate din dimensiunile celora ce se văd la animalul injectat. Celulele ce căptușesc foliculii sînt cubice, uneori ceva mai alungite conținînd nuclei sferici sau uneori ovalari cu nucleoli și granulații. Acestea din urmă ni s-au părut mai mici și mai puțin numeroase decît la animalul injectat.

Nu se văd diferențe importante între celulele interstițiale și cele foliculare. În nici un caz nu se poate vorbi de tipuri celulare diferite. Nici printre celulele foliculare nu putem distinge două tipuri diferite.

Nu există o accentuare a vascularizării organului.

Animalul injectat nr. 3. Cu un măritor mic se observă că organul este constituit din numeroși foliculi medii și în special mici adeseori foarte mici așa încît abia există o picătură de coloid în interiorul lor. Țesutul epitelial interstițial este relativ abundent fără ca să putem afirma că este mai mult decît la martorul precedent.

Privită cu imersie secțiunea ne arată că celulele ce căptușesc foliculii sînt în genere cubice adesea cu tendință la alungire cu nucleii sferici mari, uneori ovalari, cu 1 sau 2 nucleoli și granulații destul de voluminoase și numeroase. Am avut impresia că acestea sînt mai abundente decît la martorul precedent. Nu am găsit deosebiri esențiale între structura nucleilor țesutului epitelial interstițial și aceea ai foliculilor.

Contrariu celor două animale injectate precedent numărul vacuolelor din coloid, periferice sau centrale, nu este mare și în total nu

putem afirma nici că el întrece pe acela al celor doi martori. Găsim totuşi cîţiva foliculi cu vacuole destul de voluminoase dar aceşti foliculi sînt puţin numeroşi.

Vascularizaţia organului nu este accentuată.

Hipofiza animalului injectat nr. 2 privită cu un măritor slab arată o înmulţire a celulelor eozinofile în lobul anterior. Acest lob este de tip compact fără o vascularizaţie abundentă. Lobul intermediar şi tuberian sînt moderat dezvoltaţi fără formare de foliculi. Lobul nervos cu fibre în fascicule şi cu celule nevroglice diseminate. Nu se poate afirma că celulele eozinofile în lobul anterior, predomină asupra cromofobelor. În unele regiuni, în special spre periferia organului, ultimul tip de celule este mai abundent decît primul.

Privite cu imersia celulele eozinofile apar granuloase cu nuclei de regulă sferici şi cu nucleoli şi granulaţii cromatice distincte. Uneori totuşi nucleul este redus de volum, mai mult sau mai puţin deformat şi cu tendinţă la picnoză. Corpul celular este destul de dezvoltat atît la celulele eozinofile cît şi la cromofobe. Nucleul acestor din urmă este în genere sferic, veziculos, cu nucleoli şi granulaţii abundente. Se pot observa relativ rar şi nuclei deformaţi şi cu tendinţă la picnoză. Nu am observat cianofile sigure.

Celulele lobului intermediar sînt mai mici decît cele ale lobului anterior de regulă clare aşezate în 6 pînă la 8 straturi compacte, apar fin granulate cu nuclei destul de voluminoşi cu granulaţii şi cu un nucleol, mai rar doi.

Nucleii diseminaţi în lobul nervos sînt de mărimi variabile, adeseori ovalari alteori sferici şi în genere cu granulaţii mai fine ca ale celor din porţiunea glandulară a organului.

Hipofiza animalului injectat nr. 3 este constituită din numeroase celule eozinofile granuloase uneori cu nucleul excentric, în genere cu protoplasmă abundentă, cu nuclei granuloşi şi nucleoli. Celulele sînt grupate în cordoane sau grămezi alternînd cu altele de cromofobe cu protoplasma de asemenea destul de voluminoasă cu nucleii pe cît ni s-a părut mai bogaţi în granulaţii decît ai eozinofilelor. Forma nucleilor este în genere ovalară sau rotundă în ambele tipuri de celule. În unele cromofile nucleii sînt mai mici coloraţi în violet palid şi par pe cale de dispariţie. Glanda este de tipul compact. Vascularizaţia este puţin evidenţiată. Nu se văd cianofile caracteristice.

Eozinofilele predomină în mod evident asupra cromofobelor.

Lobul intermediar se apropie de cel din cazul precedent, apare însă fragmentat reprezentat, pe secţiunile noastre.

Tot aşa cel tuberian şi nervos.

Martorul nr. 1. Hipofiză de tip compact cu vascularizaţie puţin abundentă. În lobul anterior predominanţa evidentă a cromofobelor. În acestea nucleii sînt în genere mai mari, ovalari sau sferici, cu nucleoli bine distincţi şi bogaţi în granulaţii mai mari decît la ai celulelor eozinofile ai căror nuclei sînt mai mici (şi mai săraci în granulaţii). Atît eozinofilele cît şi cromofobele sînt fin granulate.

Celulele lobului intermediar sînt de tip cromofob în genere mai mici decît ale lobului anterior cu nuclei de asemenea mai mici şi mai săraci în granulaţii, în genere cu nucleoli bine distincţi. Aceste celule sînt pluristratificate, pînă la 14—16 rînduri de celule. Lobul nervos este constituit din fibre nervoase şi nevroglice şi nuclei nevroglici de forme şi dimensiuni variate. Epiteliul ce căptuşeşte recesul infundibular este mai degrabă turtit.

Martorul nr. 2. Şi în acest caz ni s-a părut a exista o predominanţă a cromofobelor totuşi mai puţin evidentă decît la animalul precedent. Cromofobele sînt dispuse în grupuri. Vascularizaţia de asemenea nu este prea evidentă. Lobul intermediar este mai puţin dezvoltat, 8—10 rînduri de celule. Aceasta însă pare a ţine şi de locul în care secţiunea a fost practicată.

Detaliile de structură ale diferitelor tipuri de celule sînt compatibile cu cele din cazul precedent.

Alţi doi pisoi născuţi la 9 martie au primit începînd cu data de 23 (deci la vîrsta de 14 zile) injecţii de cortiron Schering, cîte 2 mg, la 3 sau 4 zile. Unul din animale şi martorul respectiv din aceeaşi sarcină au fost sacrificate la 23 aprilie.

Pe o secţiune din tiroida animalului tratat se observă o deosebire foarte evidentă faţă de martorul respectiv.

La animalul injectat, ţesutul epitelial interfolicular este mult mai abundent decît la martor, iar cei mai mulţi foliculi sînt mai mici la ultimul decît la primul. În plus, pe cîtă vreme la animalul martor vacuolele de resorbţie sînt mici şi rare coloidul apărînd aproape omogen, la animalul tratat observăm numeroase vacuole de resorbţie la periferia coloidului şi nu rar şi în masa acestuia. Consistenţa coloidului apare mai puţin densă în foliculii cu vacuole numeroase. Mai notăm în fine că unii din foliculii martorului conţin şi celule turtite şi chiar endotelioide, pe cînd la animalul injectat întîlnim numai celule cubice sau prismatice mai mult sau mai puţin înalte.

Hipofiza animalului injectat prezintă un amestec de celule cianofile, şi eozinofile, unele fiind mai numeroase în unele regiuni altele în alte regiuni, dar în total nu se poate vorbi de o predominanţă evidentă a unuia din aceste tipuri celulare.

Faţă de animalul martor se poate vorbi în tot cazul, de o însemnată eozinofilie. Organul este şi mai sărac vascularizat, în genere de tip compact. Celulele eozinofile au protoplasma abundentă şi foarte fin granulată, nucleii lor sînt în genere cu 1 sau, mai rar, cu 2 nucleoli, şi cu granulaţii nu prea voluminoase, adeseori situaţi excentric. Rareori se văd nuclei violacei omogenizaţi şi deformaţi. Diseminate printre celulele eozinofile şi palid bazofile, sau cromofobe (?), se văd relativ numeroase celule intens cianofile cu protoplasma omogenă, cu nucleul de asemenea omogen colorat, deformat, pe cît se pare pe cale de resorbţie. Cianofilele palide sînt vag granulate.

În lobul intermediar am putut număra 13—14 rînduri de celule de tip palid cianofil, cu nuclei mari, rotunzi sau ovalari cu 1 sau mai rar 2 nucleoli şi destul de abundente granulaţii.

Pîsla lobului nervos ni s-a părut mai laxă decît la martor şi nucleii de formă diferită mai puţin denşi decît la acesta.

Animalul martor prezintă lobul anterior al hipofizei lipsit, sau aproape, de celule eozinofile. Cel mult cîte o rară celulă a prins puţin o nuanţă roşcată pe fondul violaceu al protoplasmei colorată cu hematoxilină.

În genere, celulele lobului anterior sînt colorate în violet mai mult sau mai puţin palid dar destul de evident şi omogen cu hematoxilină. Protoplasma este destul de bogată. Nucleii în genere sînt rotunzi veziculoşi cu 1 sau 2 nucleoli şi granulaţii puţin voluminoase. Dar există şi nuclei picnotici mai reduşi de volum, unii deformaţi, turtiţi. În apropiere de lobul intermediar o mică formaţie chistică cu coloid hematoxilinofil palid.

Lobul intermediar şi perinfundibular sînt formaţi din 11—12 şiruri de celule neregulat stratificate mai puţin colorate ca acelea ale lobului anterior, cu nuclei rotunzi avînd 1 sau 2 nucleoli. Granulaţiile din aceşti nuclei ni s-au părut mai abundente ca acelea ale nucleilor lobului anterior.

În lobul nervos pe lîngă fibrele nervoase întîlnim nuclei nevroglici rotunzi, ovalari sau de formă mai puţin neregulată. Numărul lor este mai mare în vecinătatea canalului infundibular.

Notăm că vascularizaţia organului, a lobului anterior în special, este puţin abundentă.

În literatura medicală am găsit următoarele date relative la modificările hipofizei sub influenţa tratamentului cu extracte corticosuprarenale sau cu cortină :

Corey şi Britton, la şobolanii injectaţi cu un extract corticosuprarenal, au observat hipertrofia lobului anterior şi o creştere însemnată a eozinofilelor pe cîtă vreme Hiroymkki, după acelaşi tratament sau implantaţii de suprarenale, notează înmulţirea celulelor principale, iar Lipp-ross la aceeaşi specie n-a observat modificări caracteristice după un tratament îndelungat cu cortin (Degewop). Frank, în urma injecţiilor cu cortin sau eucortan a observat, la cobai, degranularea eozinofilelor. După tiroxină observă acelaşi efect, dar şi mai pronunţat. La rîndul lor Heiden ca şi Jores, după tratamentul cu cortigen la şobolani, observă o înmulţire a eozinofilelor cu scăderea bazofilelor şi într-o mică măsură a celulelor principale.

Bazofilele arată o scădere a granulaţiilor şi vacuolizarea corpului celular. Şi Kahlan notează alteraţii degenerative ale bazofilelor.

Precum se vede rezultatul cercetărilor noastre concordă în special cu acela a lui Corey şi Britton, Heiden, Jores.

Deosebirile dintre autori pot ţine de diversitatea preparatelor întrebuinţate, de durata tratamentului, de doza întrebuinţată etc.

Timusul animalului injectat nr. 2 prezintă cele două zone bine dezvoltate şi bine diferenţiate.

În medulară se observă numeroase celule epiteliale izolate sau grupate unele cu transformare coloidă în aşa fel încît corpul celulei se colorează în mod omogen cu eozină şi nucleul de asemenea. În unele celule nucleul este mai clar, veziculos cu un nucleol bine distinct dar sărac în granulaţii. În altele nucleul e mai mic dar în genere mult mai clar decît al limfocitelor. Printre aceste celule epiteliale de diferite aspecte se amestecă limfocite formînd astfel un complex medulotimic.

Corpusculii Hassal sînt numeroşi şi de altfel foarte variaţi ca aspect, cei mai mulţi sînt relativ mici şi bine incapsulaţi adesea cu centrul în transformare coloidă. Alteori celulele se grupează în mod mai mult sau mai puţin sferic uneori concentric putînd îngloba şi numeroase limfocite. Acestea se pot găsi în spaţiul dintre două foiţe de înveliş ale corpusculului Hassal. Foiţele acestea pot încerca şi ele, în total sau în parte, transformarea coloidă.

Timusul martorului nr. 1 prezintă cele două zone bine reprezentate. Numărul corpusculilor Hassal este în genere mai mic decît la animalul injectat (nr. 2), în special al corpusculilor cu transformare coloidă centrală.

Şi în acest caz întîlnim formaţiuni ce conţin incluse mase mari de limfocite, unele în stare de dezagregare, precum şi blocuri neregulate de coloid, totul separat în compartimente multiple şi înconjurate de fibre şi celule turtite din care unele par de origine epitelială altele poate derivînd din limfocite. Mase necircumscrise şi complexe formate din celulele epiteliale şi limfocite, unele pe cale de dezagregare şi mici porţiuni de coloid, se pot întîlni în medulara timică. Unele celule epiteliale apar tumefiate şi cu structura puţin distinctă părînd a încerca un proces litic.

Timusul animalului injectat nr. 3 prezintă cele 2 substanţe bine diferenţiate. În medulară se observă un număr moderat de corpusculi ai lui Hassal, unii destul de voluminoşi în general bine circumscrişi şi adesea cu porţiunea centrală omogeneizată colorată în roz violaceu. În unii din ei se observă o masă fragmentată de celule omogenizate şi numeroase incluzii limfocitare pe cale de dezintegrare. Alteori se observă celule epiteliale grupate dar nu bine circumscrise şi de asemeni pe cale de omogenizare.

Timusul martorului nr. 2 conţine mai multe complexe de celule epiteliale negrupate în corpusculi care, uneori, sînt pe cale de omogenizare. Se observă de asemenea celule limfocitare şi epiteliale pe cale de dezintegrare sau de omogenizare. Întîlnim şi corpusculi bine circumscrişi cu capsulă fibroasă şi cu celule turtite.

Animalul injectat nr. 1 prezintă un mic lobul timic alăturat de tiroidă şi paratiroidă. În interiorul acestuia observăm un corpuscul Hassal, gigant, constînd dintr-o cavitate în interiorul căreia întîlnim o masă voluminoasă de celule cu aspect variat, unele părînd a aparţine celulelor epiteliale altele însă micilor celule timice înglobate. Protoplasma celulară este variabilă din punct de vedere cantitativ, în unele celule

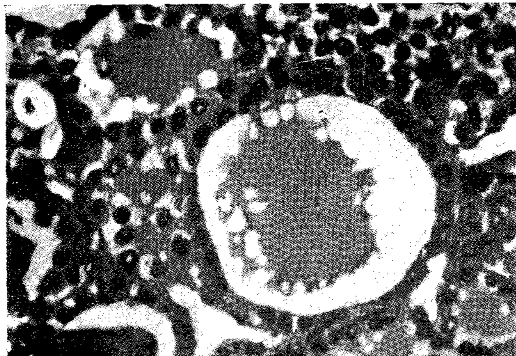


Fig. 1.—Tiroida. Animal injectat. Ţesut epitelial interfolicular mai abundent. Numeroase vacuole la periferia şi în masa coloidului. Foliculi mari.

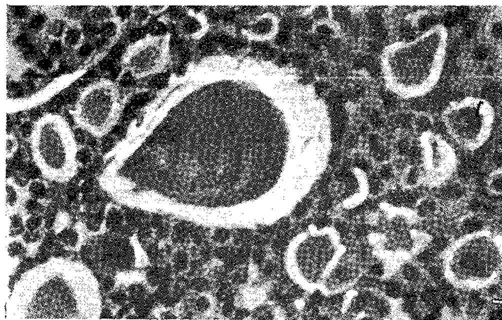


Fig. 2.—Tiroida. Martor. Foliculi mici. Rare vacuole de resorbţie. Coloid aproape omogen.



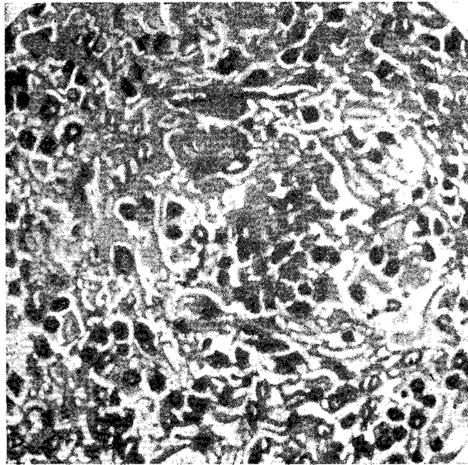


Fig. 3. — Timus. Animal injectat. Corpuscul Hassal cu celule coloidizate și incluziuni de limfocite pe cale de dezintegrare.

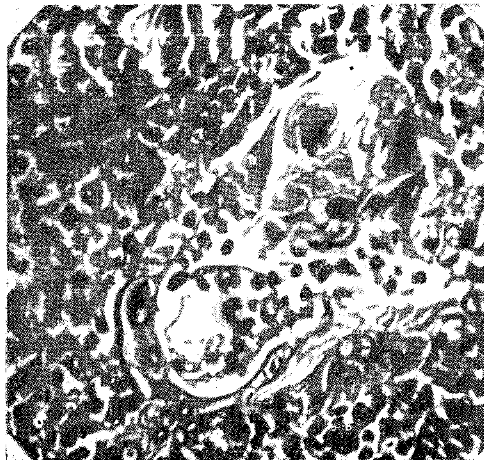


Fig. 4. — Complex medulo-timic cu incluziuni limfocitare și celule epiteliale pe cale de homogenizare.

puţin abundentă, nucleul sferic, cu nucleoli şi granulaţii pulverulente în celulele epiteliale, este mai închis sau uneori picnotic în limfocite. Se văd şi rare fragmente din acestea din urmă. De asemenea mai multe (6—7) incluziuni de celule ce au încercat un proces de coloidizare sau hialinizare. Substanţa ce rezultă se colorează în roşu-portocaliu cu eozină amintind culoarea hematiilor.

Cavitatea de mai sus este despărţită, printr-un perete neregulat de celulele epiteliale, de o altă cavitate mai mică cu un conţinut asemănător precedentei.

Ambele sînt înconjurate de un înveliş comun format din celule epiteliale mari, clare, uneori părînd aproape goale de conţinut, cu nuclei mari sferici sau ovalari în celule periferice care sînt mai turtite, cu nucleol bine distinct şi granulaţii pulverulente. Se pot observa şi cavităţi clare mai mari rezultate din topirea sau dispariţia pe altă cale a celulelor epiteliale. De asemenea pe ici pe colo cîte un limfocit sau mai multe infiltrate printre celulele epiteliale şi mai mult sau mai puţin alterate.

Grămezi de celule epiteliale uneori cu infiltraţii limfocitare se observă şi în alte porţiuni ale acestui timus juxtatiroidian.

La animalul injectat nr. 1 între un nodul tiroidian şi unul timic se găseşte o paratiroidă constituită histologic din celule relativ obscure cu granulaţii roze-violacee, cu nucleii în genere ovalari cu 1 sau 2 nucleoli şi bogaţi în granulaţii cromatice adeseori destul de voluminoase. Glanda este de tip compact.

La animalul injectat nr. 3 am întîlnit în porţiunea periferică a glandei tiroide o paratiroidă înconjurată de 3 părţi de ţesut tiroidian, suprafaţa din afară a organului rămînînd liberă. Nu există o capsulă conjunctivă evidentă care să separe ţesutul paratiroidian de cel tiroidian dar nici tranziţii insensibile între cele 2 ţesuturi nu se observă.

Celule paratiroidiene de tipul obscur sau clar-obscur conţin protoplasmă în cantitate destul de mare cu fine granulaţii violet-palide şi nuclei cu 1 sau 2 nucleoli şi cu granulaţii de cromatină în genere puţin voluminoase.

Am examinat de asemenea o epifiză a unuia din animalele injectate şi pe a martorului respectiv.

Ambele glande sînt constituite din foarte numeroşi nuclei rotunzi voluminoşi cu nucleoli bine distincţi şi cu bogate granulaţii. Nucleii sînt dispuşi mai mult sau mai puţin diseminaţi sau în grămezi mari şi neregulate. Corpul celular însă nu se distinge.

Există o deosebire evidentă între organul animalului injectat şi acela ale martorului. La acesta din urmă nucleii sînt mai bogaţi în granulaţii decît la injectat la care apar mai clari tocmai din cauza abundenţei relativ mai puţin însemnată de granulaţii. În plus la animalul injectat spaţiile ce separă nucleii au o aparenţă neregulat reticulară, reţeaua cu ochiuri mari astfel formată, dînd impresia unei substanţe fluide coagulate. Pereţii cavităţilor reticulare s-au colorat în violet-palid cu hematoxilină. Fenomenul acesta se observă într-o măsură mult

mai puţin însemnată şi la martor la care însă substanţa hematoxilinofilă este mai abundentă. Se pare că activitatea glandei animalului injectat a fost stimulată.

Din datele ce preced reiese că cel puţin la 3 din animale (pisici) injectate cu cortiron s-a notat o evidentă acţiune stimulantă asupra glandei tiroide, tradusă prin persistenţa mai însemnată a epiteliului interfolicular şi prin prezenţa unui însemnat număr de vacuole de resorbţie la periferie şi chiar în masa coloidului folicular, celulele foliculilor fiind de regulă cubice sau şi mai înalte.

De asemenea, în mod constant pe cele 3 cazuri examinate am notat o creştere numerică a eozinofilelor din hipofiză.

Pentru celelalte glande nu avem pentru un moment date suficiente pentru a scoate o concluzie, fie ea şi numai provizorie.

Notăm totuşi că între epifiza unui animal injectat (singurul caz examinat) şi aceea a martorului există deosebiri, ceea ce arată necesitatea de a se urmări problema şi din acest punct de vedere; de asemenea, între timusul principal al unui injectat şi al martorului respectiv.

În ceea ce priveşte timusul reţinem prezenţa procesului de incluzie şi dezintegrare limfocitară în corpusculii Hassal şi transformarea coloidă a celulelor epiteliale în aceeaşi corpusculi (secreţia holocrină aşa cum a înţeles-o şi Ver Eeke). Prezenţa ambelor procese pare a indica, aşa precum am afirmat într-o lucrare cu Constanţa Parhon-Ştefănescu şi E. Mîrza, o colaborare a limfocitelor şi a celulelor epiteliale în activitatea biochimică a timusului.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ИА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ И МОЗГОВОЙ ПРИДАТОК

РЕЗЮМЕ

Из экспериментальных исследований, произведенных на группе котят, подвергнутых кортиронотерапии, вытекает, что это лечение оказывает явное стимулирующее влияние на щитовидную железу, что проявляется в сохранении интерфолликулярного эпителия и в наличии значительного числа резорбционных вакуолей как на периферии, так и в массе фолликулярного коллоида. Клетки фолликулов обычно имеют кубическую или цилиндрическую форму.

Отмечалось также постоянное увеличение эозинофильных клеток мозгового придатка.

Авторы наблюдали различия между инъецированными животными и контрольной группой в отношении шишковидной и вилочковой желез. Однако из-за недостатка данных нельзя сделать определенных выводов по этому вопросу.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Щитовидная железа. Инъецированное животное. Более значительнсе развитие интерфолликулярной эпителиальной ткани. Многочисленные вакуоли на периферии и в массе коллонда. Фолликулы значительных размеров.

Рис. 2. — Щитовидная железа. Контрольное животное. Фолликулы незначительных размеров. Редко встречающиеся резорбционные вакуоли. Почти гомогенный коллоид.

Рис. 3. — Вилочковая железа. Инъецированное животное. Тельце Гассаля с коллоидными клетками, нагруженными распадающимися лимфоцитами.

Рис. 4. — Медулло-вилочковый комплекс с лимфоцитарными включениями и эпителиальными клетками в стадии гомогенизации.

ACTION DE L'HORMONE CORTICO-SURRÉNALE SUR LA THYROÏDE ET L'HYPOPHYSE

RÉSUMÉ

Des recherches entreprises sur un lot de chatons, traités à la cortirone, ont établi que ce traitement avait une action stimulante évidente sur la glande thyroïde, action qui se traduit par la persistance de l'épithélium interfolliculaire, ainsi que par la présence d'un nombre important de vacuoles de résorption, à la périphérie aussi bien que dans la masse du colloïde folliculaire. Les cellules des follicules sont d'ordinaire cubiques ou hautes.

Un accroissement constant du nombre des cellules éosinophiles dans l'hypophyse a également été noté.

De même des différences ont été constatées entre les animaux traités et les témoins, en ce qui concerne l'épiphyse et le thymus. Néanmoins l'auteur s'abstient de tirer des conclusions à ce sujet, considérant que les données dont il dispose ne sont pas suffisantes.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Thyroïde. Animal traité. Tissu épithélial interfolliculaire plus abondant. Nombreuses vacuoles à la périphérie et dans la masse du colloïde. Grands follicules.

Fig. 2. — Thyroïde. Témoin. Petits follicules. Rares vacuoles de résorption. Colloïde presque homogéne.

Fig. 3. — Thymus. Animal traité. Corpuscule de Hassal à cellules colloïdisées et inclusions de lymphocytes en voie de désintégration.

Fig. 4. — Complexe médullo-thymique à inclusions lymphocytaires et à cellules épithéliales en voie d'homogénéisation.

GLANDELE SUPRARENALE DIN PUNCT DE VEDERE GINECOLOGIC ŞI PEDIATRIC *

Printre glandele cu secreţie internă, suprarenalele au o importanţă deosebită din punct de vedere pediatric şi ginecologic.

Ele par să intervină în mod activ în dezvoltarea embrionului şi fătului şi mai tîrziu în creşterea copilului, în fenomenele puberale. Ele participă de asemenea la hipertrofia şi hiperfuncţia glandulară din timpul gravidităţii, reacţionează în timpul castraţiei etc.

Glandele sexuale la rîndul lor se resimt de tulburările funcţionale, în minus sau în plus, ale glandelor suprarenale şi acelaşi lucru se poate spune despre uter etc.

Voi trece în revistă cu oarecare amănunte, faptele mai importante de interes pediatric şi ginecologic, începînd cu cele de ordin anatomic.

Suprarenalele apar la o epocă destul de timpurie a vieţii embrionare, la om germenii substanţei corticale fiind prezenţi către a 25-a zi a vieţii embrionare. Ele derivă din epiteliul ce îmbracă cavitatea peritoneală a embrionului. În ce priveşte medulara ea se dezvoltă din muguri comuni cu ai simpaticului care pătrund în masa celulelor ce vor forma corticala, către a 45-a zi a vieţii intrauterine. Reacţia cromafină se constată pe la începutul celei de-a 4-a luni a vieţii fetale.

În ce priveşte lipoizii, caracteristici substanţei corticale, apar în celulele acesteia încă din a 2-a lună a vieţii intrauterine.

Greutatea maximă a suprarenalelor faţă de greutatea totală a corpului este atinsă, după Lucien şi Parisot, către a 4-a lună a vieţii embrionare.

Creşterea acestor organe merge de altfel paralel cu diferenţierea lor structurală.

De curînd am examinat suprarenalele unui făt uman cam în a 5-a lună a vieţii. Ceea ce impresiona în acest caz, pe lîngă abundenţa granulaţiilor lipoidice din celulele corticalei, era lărgimea considerabilă a capilarelor ce separau coloanele celulare.

Această dispoziţie a capilarelor şi bogăţia granulaţiilor lipoidice par a indica o intensă activitate funcţională.

* Publicat în Revista de obstetrică, 1923, an. III, nr. 1, p. 3.

La făt, la sfîrşitul vieţii intrauterine (după Lucien şi Parisot), substanţa medulară este relativ foarte puţin dezvoltată faţă de corticală care prezintă din contra, la această epocă a vieţii, o importanţă considerabilă. După naştere şi în primii ani ai vieţii, medulara continuă să crească în mod regulat, pe cîtă vreme corticala suferă modificări importante (Kawamura, Thomas, Keru) şi anume: se observă mai întîi o hiperemie considerabilă a zonei celei mai interne. Capilarele, foarte dilatate, comprimă celulele care suferă procese degenerative. Începînd cu prima lună a vieţii extrauterine şi pînă către sfîrşitul primului an se constituie în partea cea mai internă a corticalei o zonă de degenerescenţă şi atrofie celulară. Această zonă se resoarbe în urmă, iar ţesutul conjunctiv se îngroaşe formînd o capsulă fibroasă ce separă corticala de medulară. În fine, această capsulă scade cu timpul din ce în ce aşa încît medulara şi corticala revin din nou în contact.

În ce priveşte cele două sexe avem de notat faptul că greutatea suprarenalelor este în medie ceva mai mică la femeie decît la bărbat. Faptul reiese în mod net şi din cercetările ce am făcut împreună cu Zugravu asupra suprarenalelor alienaţilor.

Mai interesante însă sînt observaţiile referitoare la deosebirile structurale, la cele două sexe cu privire la organele de care ne ocupăm.

Astfel după Kolmer se poate vorbi, la cobai, de caractere sexuale secundare ale suprarenalelor. La bărbat zona reticulată este mai bogată în granulaţii siderofile, la femelă lipoizii din zona fasciculată predomină. De asemenea la bărbat se poate observa o pigmentare intensă a regiunii celei mai interne a corticalei.

Important din punct de vedere anatomic este şi faptul prezenţei de suprarenale accesorii în raport cu organele genitale feminine şi anume în ligamentul larg (suprarenalele accesorii ale lui Marchand), în vecinătatea trompelor şi în ovare înseşi.

Biedl remarcă, cu drept cuvînt, că asemănarea structurală a celulelor interstiţiale din ovar cu cele din corticosuprarenală şi putem adăuga şi asemănarea ultimelor cu celulele corpului galben, asupra căreia a insistat Mulon, impune multă rezervă cînd este vorba de a susţine existenţa unei suprarenale accesorii în ovar.

Glandele suprarenale par a funcţiona, după Pende, în mod activ în epoca premenstruală. Wiesel a observat la şobolani în perioada de rut o hipertrofie a suprarenalelor accesorii. De asemenea, Stilling şi Giacomini, la amfibii în epoca de reproducere, au văzut apărînd în corticală celule granuloase (celulele estivale), care dispar în timpul toamnei.

Pende, după care citez faptele de mai sus, notează o mărire a suprarenalelor şi la iepurii de ambele sexe în epoca „căldurilor". De asemenea menţionează creşterea acestor organe în epoca puberală.

Un fapt deosebit de important este hipertrofia suprarenalelor în timpul gravidităţii. Faptul acesta observat pentru prima oară de Guieysse a fost confirmat în urmă de un însemnat număr de autori (Minervini, Giaccio, Bonnamour, Marassini, Alquier, Gaifani, Chirie, Ciulla, Luigi, Poll, Colson, Sceilmon, Kolner, Watrin, Lucien şi Parisot).

Ultimii doi autori după care am citat pe cei precedenţi observă că această hipertrofie poate să fie aşa de însemnată încît organul să atingă de 4 sau 5 ori volumul său primitiv.

Hipertrofia se face mai ales pe seama corticalei (Stoerk şi Haberer).

Zona fasciculată a corticalei este aceea în care procesul hiperplazic este cel mai însemnat. În celulele sale se observă figuri de diviziune directă sau indirectă. Substanţele lipoidice sînt în cantitate mai mare. Se constată de asemenea o înmulţire netă a celulelor cu granulaţii fuxinofile. Celulele zonei reticulate sînt de asemenea (după Lucien şi Parisot) voluminoase şi încărcate cu pigment.

Se găseşte de asemenea o înmulţire însemnată a celulelor siderofile. Figurile date de Pende sînt cu totul caracteristice din acest punct de vedere.

Anumite modificări chimice însoţesc hipertrofia gravidică corticosuprarenală. Astfel, după Ciulla, raportul grăsimilor fosforate faţă de cele comune, care este de 50% la iepurii normali, creşte pînă la 75% la femelele gravide din această specie.

În ce priveşte medulara unii autori, ca Cuyesse, Gottschau la cobai, Pende la iepure, o găsesc micşorată în timpul gravidităţii. După Biedl însuşi celulele medularei se înmulţesc şi se pot observa numeroase cariokineze. În plus unele fapte par a demonstra hiperactivitatea substanţei cromafine tradusă printr-o *hiperadrenalinemie* a gravidităţii, ce trebuie pusă în paralel cu *hipercolesterinemia* aceleiaşi stări (determinată de hiperactivitatea corticalei, a corpului galben şi pe cît se pare şi a hipofizei; Chauffard, Guy, La Roche et Grigaut, Gonalons).

Astfel, Neu, care a studiat acţiunea serului din sîngele gravidelor, din hematoamele retroplacentare şi din cordonul ombilical asupra uterului, ajunge la concluzia că adrenalinemia poate atinge în aceste împrejurări valori de 10—12 ori mai mari decît în stare normală fiind înclinat a stabili un raport între hiperadrenalinemie şi determinismul travaliului.

Şi prin studiul circulaţiei la broască Neu şi elevul său Schneider confirmă hiperadrenalinemia gravidităţii.

Cu această metodă autorii citaţi găsesc că serul femeilor negravide conţine substanţe vasoconstrictoare ce corespund unei proporţii de adrenalină de 1 la 8 milioane. Proporţia creşte la 1 la 6,55 milioane la femeile gravide, la 1 la 6,15 milioane în timpul facerii şi la 1 la 6,35 milioane în timpul leuziei.

În concordanţă cu faptele precedente şi cu interpretarea ce le dă, Neu consideră hipersensibilitatea la acţiunea midriatică a cocainei, stabilită de elevul său Ury, la femeile gravide şi mai cu seamă în timpul facerii, ca fiind în raport cu hiperadrenalinemia.

Este drept că Bröking şi Tredelenburg n-au putut confirma hiperadrenalinemia în sîngele venos al femeilor gravide, dar au confirmat-o totuşi în unele cazuri în sîngele cordonului ombilical.

Verdozzi a observat hipersecreţia corticosuprarenală la animalele în lactaţie.

Notăm în fine că mai mulţi autori (Marassini, Cecca, Feodosiew, Schenk) au constatat o hipertrofie a suprarenalelor în urma castraţiei, hipertrofie ce se face mai cu seamă pe seama substanţei corticale. În plus, această intervenţie favorizează în mod însemnat, după cercetările lui Lostat Jacob, Săbăreanu şi Laubry, producţia ateromului experimental prin injecţiile de adrenalină.

Castraţia măreşte şi activitatea adrenalinei în ce priveşte glicozuria, după Cristofoletti.

Graviditatea ar împiedica acţiunea arteriosclerozantă a adrenalinei, după Loper şi Boveri, pe cîtă vreme lactaţia ar favoriza-o, după Pic şi Bonnamour.

Patologia clinică şi experimentală a suprarenalelor prezintă numeroase raporturi interesante cu pediatria şi ginecologia.

Un prim fapt în această ordine de idei ni-l oferă aplazia suprarenalelor la anencefali. Procesul primitiv în aceste cazuri este anencefalia, iar atrofia suprarenală este secundară. Această atrofie atinge după Elliot şi Armour zona limitantă (vecină cu medulara corticalei).

Nu cunoaştem pînă în prezent în mod precis mecanismul acestui fenomen.

În mod ipotetic explicaţia cea mai verosimilă mi se pare a fi următoarea.

În stare normală ar exista un raport reciproc cerebro-suprarenal graţie căruia, în cursul epocii dezvoltării cerebrale mai cu seamă, celulele nervoase ar secreta o substanţă ce ar stimula dezvoltarea şi funcţionarea corticalei suprarenalelor. Acestea la rîndul lor ar furniza creierului substanţele de care are nevoie în dezvoltarea sa, mai cu seamă substanţe lipoidice.

Cînd creierul, printr-un proces inflamator este oprit în dezvoltare, hormonii ce excită dezvoltarea suprarenalelor nu se mai produc şi atunci găsim aplazia acestor organe.

Trebuie să mai notăm aci că Czerny a observat aplazia medularei suprarenale în cazurile de hidrocefalie. Explicaţia acestui fapt, care ar merita să fie confirmat, rămîne foarte obscură. Ne putem gîndi la intervenţia unui raport hipofizo-suprarenal, funcţia glandei pituitare putînd fi probabil tulburată în cazurile de hidrocefalie.

Atrofia suprarenalelor în copilărie ar da loc, după unii autori, sindromului descris de către Cilfort sub numele de progeria. Este vorba de o oprire în dezvoltare cu emaciere, căderea părului şi senilitate precoce.

Aceste fapte şi altele despre care rămîne să vorbim permit să presupunem că glandele suprarenale au un rol important în dezvoltarea organismului în ce priveşte sistemul nervos, muscular, pilos, ţesutul adipos etc.

Mai amintesc aici că Morlat a descris un caz de infantilism suprarenal şi că Ferreira de Mira (confirmat de Pende), extirpînd parţial suprarenalele la cîini tineri, a observat că aceste animale cresc mai înalte şi mai subţiri decît martorii.

Animalul operat, judecînd după fotografiile date de autor, amintește rasa de cîini zisă ogari, ceea ce ar lăsa să se întrevadă posibilitatea intervenției suprarenalelor și în morfologia raselor.

Creșterea exagerată în lungime amintește pe cea observată la animalele castrate. Pende confirmă rezultatele autorului precedent.

Adaug aici că, după Bilski, doze mici de adrenalină stimulează acțiunea creșterii la mormolocii de broască.

Faptele următoare arată suferința aparatului genital în raport cu insuficiența clinică și experimentală a glandelor suprarenale.

Novak la șobolanii tineri suprarenalectomizați a constatat hipoplazia aparatului genital cu scăderea numărului foliculilor ovarieni. Aptitudinea la fecundație a animalelor adulte este de asemenea scăzută.

Pende a observat la pisici tinere în stare de insuficiență suprarenală experimentală 'scăderea foliculilor ovarieni cu înmulțirea celulelor interstițiale. Acestea ar fi în stare de degenerescență grasă după suprarenalectomie la cobăițe (Cesa Bianchi). Animalele acestui autor n-au supraviețuit mai mult de 4 zile, pe cîtă vreme acelea a lui Pende au trăit mai mult.

Suprarenalectomia unilaterală (Silvestri și Tosatti, Vassale) la animalele gravide poate determina avort, vărsături, albuminurie, eclampsie și tulburări psihice. Puii unor asemenea animale cresc încet și sucombă repede.

În sindromul Addison, Hebb, Karakoscheff, Gauthling, Forster au observat alterații mai cu seamă de ordin atrofic ale ovarelor. Hipoplazia glandelor genitale a fost notată și în progeria.

Din punct de vedere funcțional, Wollbracht și Saundby au notat amenorea la tinerele addisoniene. Pubertatea de asemenea este absentă sau întîrziată la femeile suferind de sindromul Addison.

Pende a notat un paralelism între absența sau reapariția menstrelor și agravarea sau ameliorarea simptomelor bolii.

Sarcina este rară în cursul acestui sindrom : ea poate duce la avort și la evoluția fatală a bolii (după Barlow și Jacquet).

În ce privește medulara suprarenalei se pare că ea ar fi puțin dezvoltată sau ar funcționa puțin la copii cu diateză timico-limfatică și probabil și la cei cu diateza exsudativă.

Din contra Matti a putut observa o dezvoltare exagerată a medulosuprarenalelor la animalele timectomizate.

În aceeași ordine de idei, trebuie să notăm hiperplazia țesutului limfatic sau limfoid al splinei, timusului, ganglionilor limfatici și foliculilor din intestin, după suprarenalectomia experimentală (Lucien și Parisot).

În concordanță cu faptele precedente găsim starea timico-limfatică la adisonieni (Wiesel). Benenati și Pancini au observat la rîndul lor reviviscența timusului (ca și hipertrofia tiroidei și hipofizei) în sindromul Addison.

Unele distrofii osoase, ca rahitismul și osteomalacia (proces ce se observă deseori la gravide), par de asemenea a avea oarecare raporturi cu alterațiile funcțiilor suprarenale.

În mod experimental Carnot şi Slavu au văzut că injecţiile cu adrenalină grăbesc în mod însemnat regenerarea osoasă.

Stöltzner, Jovane et Pace, Greco, Marfan au avut rezultate bune cu adrenalina în rahitism, iar Bossi, Bernard, Tanturi, Reinhard, Mangiagalli, Merletti şi Angeli, Cocchini, Gotelli, Gregorio, Englander, Kuliga, Bernard, Kownatski, Novac au întrebuinţat-o cu succes în osteomalacie. Este drept că alţi autori ca Vetiti, Engelmann, Govrich şi Kubiny, Baumm, Puffel, Mangiagalli, Arcangeli, Ferwoni, Stocker, Cramer, Cristofoletti, Latzko au obţinut rezultate negative.

Explicaţia acestor divergenţe rămîne de căutat.

În legătură cu faptele precedente e interesant să notăm că Billigheimer găseşte de 13 ori pe 15 cazuri o scădere a calciului din sînge sub influenţa tratamentului cu adrenalină.

S-a mai notat un paralelism între dezvoltarea suprarenalelor şi sistemul muscular. Eu însumi şi Pende am susţinut că tratamentul suprarenal este indicat în miopatia primitivă.

Raporturile dintre funcţiile suprarenalelor şi acelea ale ovarelor ar face ca insuficienţa suprarenală să fie mai evidentă atunci cînd corpul galben este în funcţie activă.

Astfel după Sergent se pot observa uneori simptome de insuficienţă suprarenală la fete în timpul menstrelor.

Acelaşi autor împreună cu Lian şi pe baza observaţiilor lui Silvestri şi Tolzatti, Zanfrognini, Bossi, Rebaudi, Chidichimo Robinson atribuie un rol important insuficienţei suprarenalelor în patogenia vărsăturilor gravidice incoercibile.

Autorii mai sus citaţi şi mai de curînd Rather şi Bordet au întrebuinţat cu succes opoterapia suprarenală, în asemenea cazuri. Maranon din contra nu s-a putut convinge de eficacitatea acestui tratament. Eu însumi am văzut un rezultat net şi foarte rapid într-un caz de vărsături gravidice, la o bolnavă atinsă de o anemie foarte pronunţată (cifra hematiilor era sub 2 000 000 pe mm^3).

Un interes deosebit îl au anumite cazuri de hipernefroame corticale sau de adenoame corticale care se dezvoltă la femei, modificînd morfologia proprie a sexului.

Începînd cu observaţia lui W. Cooke în 1756, cazurile se multiplică şi putem cita pe acelea a lui Bewern şi Rönshild, Tilesius, Otto, Ogle, Apert, Gallais etc. În aceste cazuri o tumoare a suprarenalei coexista cu o obezitate însemnată şi cu o dezvoltare a sistemului pilos în regiuni lipsite de păr la femeie (faţă, trunchi etc.).

Mai mult încă, după cum observă Lucien şi Parisot, se pot distinge 3 categorii de cazuri şi anume:

Prima în care leziunile par a data din epoca embrionară. În acestea găsim un „pseudohermafroditism". Organele genitale externe amintesc tipul masculin pe cîtă vreme căile şi glandele genitale sînt de tip feminin. Indivizii din această categorie care pot ajunge la vîrste înaintate trec de regulă drept bărbaţi. Citez după cei doi autori francezi mai sus menţionaţi cazurile lui Krokiewitch, Meixner, Heppner, Mar-

chand, Fibiger, De Crecchio, Engelhardt, Neugebauer, Thumin, Auvray, de Pfeffel.

În alte cazuri tumorile suprarenale par a se fi produs la sfîrşitul vieţii fetale. Atunci întîlnim pe lîngă obezitate şi o hipertricoză remarcabilă, o creştere anormală a clitorisului care aminteşte organul genital masculin.

Cînd în fine tumorile se dezvoltă la o vîrstă şi mai înaintată, la copii prepuberi, pubertatea este accelerată şi se observă apariţia caracterelor sexuale secundare masculine şi feminine în acelaşi timp.

La copii de sex masculin se pare că tumorile de care vorbim nu determină decît o dezvoltare precoce şi o musculatură atletică.

Explicaţia fenomenelor acestora nu este uşor de dat.

Pende consideră suprarenalele ca glande ce imprimă o notă virilă caracterului cînd funcţionează puţin în exces.

Lipoizii glandelor sexuale par a interveni în mod activ în dezvoltarea sistemului pilos precum am susţinut-o într-o comunicare anterioară în colaborare cu G. Dumitrescu şi Nissipescu.

Acelaşi lucru pare a se petrece cu lipoizii din suprarenale, precum tind să o probeze fapte multiple (căderea sau absenţa sistemului pilos în progeria, căderea lui la animalele suprarenalectomizate din experienţele lui Pende, creşterea sub influenţa opoterapiei cu lipoizi suprarenali după cum am putut-o observa într-un caz ce am studiat cu Jacoby).

Astfel fiind, în ce priveşte sistemul pilos în cazurile de virilism suprarenal n-am avea a face decît cu o exacerbare a funcţiei normale, care ar imprima organismului un caracter viril.

Mai greu de explicat ar fi evoluţia organelor genitale externe spre tipul masculin.

O explicaţie s-ar putea da admiţînd că aceiaşi lipoizi, ce imprimă o dezvoltare masculină a sistemului pilos, lucrînd în sfera organelor genitale, le imprimă morfologia virilă.

Această explicaţie ar părea şi mai verosimilă dacă am admite, cu unii autori, că suprarenalele (corticala) au un germene comun cu glandele genitale. Pende contestă însă această părere.

În plus Krabbe admite, ca probabil, că tumorile suprarenale de care vorbim ar fi în realitate formate pe contul unor celule testiculare, înglobate în corticosuprarenală şi resturi ale stării bisexuale embrionare.

Maranon, într-un caz de virilism caracteristic nu a găsit tumori în suprarenale. Corticala era din contră foarte redusă, iar medulara hipertrofiată. El conchide că intervenţia corticalei suprarenale în geneza inversiunilor sexuale este foarte problematică.

Precum se vede problema este încă foarte obscură şi are nevoie de noi cercetări.

În ce priveşte medulara suprarenalei un oarecare rol hiperfuncţional pare a-i reveni în hipertensiunea de postmenopauză şi poate împreună cu glanda tiroidă în excitabilitatea nervoasă şi psihică din această perioadă.

Acestei hipertensiuni i-ar reveni de asemenea un rol în producerea arteriosclerozei, la vîrsta de involuţie la femeie şi este locul să amintim

aici arterioscleroza produsă prin adrenalină în mod experimental (la iepure) de către Josué şi confirmată de numeroşi autori.

Totuşi interpretarea acestor experienţe şi întrucît ele pot fi aplicabile la faptele clinice sînt încă o problemă în discuţie.

Aici este locul să menţionăm efectele adrenalinei asupra contractilităţii uterine.

Adrenalina exercită o acţiune importantă asupra organelor genitale externe şi interne la ambele sexe. La femelele iepurilor de casă şi pisicilor, Langley a observat că adrenalina determină o contracţie puternică a vaginului şi coarnelor uterine însoţită de o anemie însemnată.

După Biedl, anemia şi contracţia uterină evidente şi asupra uterului virgin (la iepuroaice) sînt deosebit de accentuate cînd se studiază pe organul femelelor gravide sau în puerperin în baia de ser clorurat izotonic.

După o injecţie de adrenalină (intravenoasă) se observă o contracţie atît de puternică şi o anemie aşa de însemnată a uterului cum nu se poate obţine cu nici o altă substanţă.

O dată cu ridicarea presiunii sanguine graficele arată în acest caz o contracţie tonică a ambelor coarne uterine urmată de mici contracţii ondulatorii ce nu încetează decît odată cu revenirea la normală a presiunii sanguine.

La animalele gravide Biedl a observat în repetate rînduri naşterea prematură în urma injecţiilor intravenoase de adrenalină.

După acelaşi autor, dacă se provoacă în ultimele perioade ale graviditătii, la animale, travaliul prematur, acesta este însoţit de hemoragii foarte puternice şi aproape imposibil de oprit.

O injecţie intravenoasă de $^{1}/_{10}$ mg de adrenalină determină încetarea rapidă a hemoragiilor prin intermediul unei puternice contracţii ale muşchiului şi vaselor uterine.

În plus excitabilitatea organului creşte în mod însemnat aşa încît excitaţiile directe sau nervoase, care înainte rămîneau fără efect, determină contracţii ale muşchiului.

Neu a aplicat cu succes această proprietate a adrenalinei în terapeutica obstetricală injectînd direct adrenalina în musculatura uterului aton pentru a opri hemoragiile. Erlanger, Loubat au obţinut de asemeni rezultate bune cu adrenalina în hemoragiile postpartum.

Biedl observă că în prezent întrebuinţarea adrenalinei a scăzut în urma introducerii pituitrinei, dar medicamentul rămîne încă un mijloc sigur pentru oprirea hemoragiilor postpartum şi de asemenea pentru a mări excitabilitatea şi contracţiile uterine înainte de naştere.

Acţiunea adrenalinei asupra uterului a fost demonstrată de o serie de autori şi pe organul izolat.

Astfel, Kurdinowski a reuşit să ţină în viaţă — graţie circulaţiei artificiale cu soluţia Locke — uterul de iepuroaică mai multe zile, demonstrînd că adrenalina în soluţii foarte diluate, 1 la 20 milioane, măreşte contracţiile uterine mai mult decît oricare altă substanţă. Soluţii mai puternice dar încă foarte diluate (1 la 5 sau 10 milioane) pot exercita din contra o acţiune paralizantă.

Kehrer confirmă acţiunea stimulantă a contracţiilor asupra uterului la om şi la iepure. Pe uterul de pisică sau căţea, negravide, a obţinut din contră paralizia muşchiului.

Uterul pisicilor gravide răspunde prin tetanos muscular chiar la diluţii de adrenalină de 1 la 350 milioane.

Cercetările lui Fräenke, Brun, Falta şi Fleming, Adler şi Sugimato, Cushing, Ogata confirmă acţiunea adrenalinei asupra uterului arătînd în acelaşi timp, că această acţiune variază (excitantă sau paralizantă) după specia pe care se experimentează şi după starea prealabilă a uterului (uter virgin sau nu, uter gravid) [1].

În legătură cu faptele precedente trebuie să adaug că, după Sestini, femeile gravide ca şi femeile ce alăptează prezintă şi hiperadrenalinurie. Acest fenomen la femeile gravide (nu şi la cele ce alăptează) este în raport direct cu pigmentaţia.



Raporturile suprarenalelor cu aparatul genital sînt, precum reiese din faptele precedente, incontestabile.

Robinson, care constată, ca şi alţi autori, eficacitatea adrenalinei în vărsăturile incoercibile ale sarcinii, observă în plus că mamele în stare de hipoepinefrie nasc copii de sex feminin.

Regnault confirmă observaţiile lui Robinson.

Acest din urmă autor găseşte coincidenţa hipoepinefriei mamei şi a sexului feminin al copilului de 15 ori pe 15 cazuri şi propune administrarea adrenalinei mamei pentru a determina copii de sex masculin.

Am avut ocazia să fiu consultat de o pacientă care dorea să aibă un copil de acest sex.

I-am prescris tratamentul indicat de Robinson.

La termenul obişnuit aceasta a dat naştere la un copil de sex... *feminin!*

Tratamentul indicat de Robinson a dat deci greş în acel caz. Totuşi faptele referitoare la virilismul suprarenal par a justifica ideea unui raport între funcţia suprarenalelor şi determinismul sexelor.

Dar rolul principal ar fi jucat de corticală nu de medulară.

Gallais crede că este locul să se atribuie cu multă probabilitate corticosuprarenalei o funcţie specială care face ca fătul să evolueze spre sexul masculin, aceeaşi glandă provocînd la copil şi la adult apariţia virilismului.

Această problemă merită a fi cercetată experimental ceea ce-mi propun să fac.

---

[1] Turolt a constatat că ionii calciu şi potasiu au un rol foarte important în ce priveşte modalitatea acţiunii adrenalinei, excitaţie sau inhibiţie, asupra uterului.

НАДПОЧЕЧНИКИ С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ТОЧЕК ЗРЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Автор делает краткий обзор достижеиий в области иадпочечников с гинекологической и педиатрической точек зрения в свете эндокринологических исследований, проведенных до 1923 года. Затем следует краткий исторический очерк развития надпочечииков в виутриутробной жизни, и подчеркивается морфологическое различие надпочечников в зависимости от пола.

Отмечается также повышенная активность надпочечников в предменструальный период, в период размножения животиых и во время беремениости.

Во время беременности проявляется гипертрофия надпочечников, главным образом затрагивающая корковый слой последних. По-видимому, существует также и гиперактивность мозгового слоя надпочечников, что проявляется в повышенном количестве адреналина в крови. Ряд авторов отметили гипертрофию надпочечииков вследствие кастрации.

С точки зрення клиинической патологии отмечается синдром гиперплазии надпочечников при аненкефалии и аплазия коркового слоя при гидрокефалии. Сиидром раинего постарения в детском возрасте связывается с атрофией иадпочечников. Автор упоминает также о случаях инфантильного состояния надпочечникового происхождения.

Подчеркиваются надпочечниково-половые взаимоотношения, клиииическая и эксперименталььая недостаточность надпочечников, приводящая к атрофни янчников, аменореи, сннжению снособности к оплодотворению, аборту, различным патологическим состояниям беременности и т. д.

Авторы подчеркивают также взаимосвязь надпочечников с вилочково-лимфатической дистрофией, костной дистрофией, развитием мышечиой системы, рвотамн беременных и т. д.

Обсуждаются также вирилизирующие опухоли надпочечииков. Отмечается значение адреналина в акушерской практике, в свете влияиия, оказываемого этим веществом на беременную матку.

LES GLANDES SURRÉNALES AU POINT DE VUE GYNÉCOLOGIQUE ET PÉDIATRIQUE

RÉSUMÉ

L'auteur fait un compte rendu de l'importance des glandes surrénales, au point de vue gynécologique et pédiatrique, sous l'angle des connaissances endocrinologiques accumulées jusqu'en 1923. Il passe en revue le développement de la surrénale au cours de la vie intra-utérine

et souligne les différences morphologiques entre les surrénales des deux sexes.

Il signale également l'activité accrue des surrénales à la période prémenstruelle, à la période de reproduction chez les animaux, et durant la grossesse.

Au cours de la grossesse, il y a hypertrophie des surrénales, notamment de la corticale. Il y aurait toutefois aussi une hyperactivité de la médullo-surrénale, se traduisant par l'hyperadrénalinémie. Nombre d'auteurs ont signalé l'hypertrophie des surrénales à la suite de la castration.

En ce qui concerne la pathologie clinique, l'auteur signale le syndrome d'hyperplasie surrénale chez les anencéphales, l'aplasie de la médullaire, dans l'hydrocéphalie. Il rattache le syndrome de la progérie à l'atrophie des surrénales pendant l'enfance. Il rappelle des cas d'infantilisme surrénal.

Il insiste ensuite sur les corrélations qui existent entre les glandes surrénales et génitales, sur l'insuffisance surrénale, clinique et expérimentale, conduisant à l'atrophie ovarienne, à l'aménorrhée, à une diminution de l'aptitude à la fécondation, aux avortements, dysgravidies, etc.

Les rapports entre les surrénales et la dystrophie thymico-lymphatique, les dystrophies osseuses, le développement du système musculaire, les vomissements de la grossesse, etc. sont également soulignés.

Pour finir, l'auteur discute des tumeurs virilisantes de la surrénale. Il relève l'importance de l'adrénaline dans la pratique obstétrique, sous l'angle de l'influence de l'adrénaline sur l'utérus gravide.

BIBLIOGRAFIE

Lucien et Parisot, *Glandes surrénales et organes chromaffines,* Paris, 1913.
Biedl, *Innere Sekretion,* Berlin, Wien, 1916.
Pende, *Endocrinologia,* ed. a 2-a, Milano, 1917.
E. A. Schafer, *Les glandes à sécrétion interne.* (Traduit par Guy Laroche et Richard), Paris, 1920.
Maranon, *Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas,* Madrid, 1922.
Endocrinology. (Bulletin of the Association for the Study of Internal secretions), Los Angeleos, California, 1920—1922.
Gonalons, *Relacion entre la hipofisis e la colesterina,* Congreso Nacional de Medicina, Buenos Aires, 1916.

IV. STUDII ȘI OBSERVAȚII CLINICE ASUPRA PANCREASULUI

DESPRE ROLUL PANCREASULUI ÎN PATOGENIA UNOR CAZURI DE OBEZITATE INFANTILĂ *

Rolul tulburărilor endocrine în patogenia obezităţii este foarte important şi este departe de a se reduce la acela al insuficienţei tiroidiene, astfel cum era acum cîţiva ani tendinţa de a se admite.

În afară de intervenţia tiroidei, care nu pare a fi cea mai frecventă, se poate admite că în patogenia obezităţii intervin şi : insuficienţa glandelor genitale (mai ales cea orhitică), probabil şi o formă de insuficienţă hipofizară precum şi hiperfuncţiile glandelor corticosuprarenale, a anterohipofizei (sindromul Cushing), a epifizei şi a pancreasului (mai ales hiperinsulinia).

Falta a relatat primul asupra intervenţiei insulinei în mecanismul îngrăşării.

Două cazuri de obezitate infantilă, ce am avut ocazia să studiem, ne permite să revenim asupra acestei probleme.

Este vorba de doi copii ce i-am observat ambulator. Din această cauză, observaţiile sînt prin forţa lucrurilor incomplete. Ne lipsesc mai ales cercetările de laborator. Dar, prin problemele multiple ce le ridică, am socotit că merită să fie publicate.

Începem prin a expune aceste observaţii pentru a discuta apoi problemele ridicate.

1. *M.*, 8 ani, văzut pentru prima oară la 1 august 1935.

Mama lui *M.*, diabetică, dinainte de concepţia bolnavului nostru. Născut în termen, cu *o greutate de 5 kg*. E vorba de un copil *a cărui talie de 1,33 m este evident superioară mediei normale 1,208 m* (diferenţă în plus de aproape 12 cm), *greutatea sa de 56,900 kg depăşeşte cu 35,900 kg greutatea medie a copiilor normali.*

Ţesutul adipos prezintă o distribuţie feminină. *La coapse adipozitatea este considerabilă.* Copilul prezintă de altminteri şi alte atribute a acestui sex, de pildă, pigmentarea foarte slabă a tegumentelor.

* Publicat în Bull. mém. Soc. roum. endocr., 1941, an. 7, nr. 5—6, p. 73.

Organele genitale sînt foarte puţin dezvoltate. Penisul nu depăşeşte în lungime 1 cm. Este ascuns într-o cută adipoasă (penis în buton).

Se observă vergeturi. Mameloanele nu sînt reliefate. Din contra, la nivelul lor se observă o depresiune lineară.

Din punct de vedere psihic, este vorba de un elev eminent dar care are tendinţă la ticuri.

2. *L. G.*, 8 ani. Este adus la consultaţie, de mama sa, pentru o adipoză exagerată şi pentru tulburări din partea organelor genitale, cu toate că acestea din urmă nu sînt foarte accentuate.

Tatăl lui *L. G.* suferea de un sindrom hipoglicemic cu crize de narcolepsie. Observaţia lui a fost publicată de profesorul Marinescu, Façon, Bruch şi Păunescu-Podeanu. Tatăl a murit.

Mama are un grad de obezitate şi prezintă semnul Dalrymple (lărgirea fantei palpebrale).

L. G. are înălţimea normală pentru vîrsta lui (1,21 m), greutatea este de 30,600 kg. Ţesutul adipos este abundent, mai ales la abdomen, dar şi în regiunea pectorală şi la coapse. Penisul este suficient de gros, lung aproape de 3 cm. Glanda tiroidă este mică. Timusul nu este percutabil. Testiculele au volumul a două nuci mici, sau a două alune mai voluminoase. Pofta de mîncare este foarte pronunţată.

Bolnavul preferă frigul. Prezintă cefalee, uneori destul de accentuată. Simte de asemenea, cîteodată, dureri în braţe.

Bolnavul a fost supus unui tratament cu injecţii de lob intermediar de hipofiză (Byla) sau de glanduantină (Tichter) (o injecţie la două zile), mai tîrziu cu prolan (Bayer), 100 unităţi la trei zile, precum şi cu tablete de glandă tiroidă (7 cg, 5 pe zi în 3 doze).

L. G. a fost examinat de noi întîia oară la 2 februarie 1937. La 27 decembrie 1938, înălţimea era de 1,32 m şi greutatea de 36,600 kg. În interval de 23 luni, crescuse cu 11 cm şi cîştigase 6 kg. Urmează mai departe un tratament cu „sterandryl", precum şi cu lipide orhitice. La 14 august 1939, înălţimea sa era de 1,38 m, deci un plus de 6 cm (în $7^1/_2$ luni), iar greutatea sa de 44,200 kg (un spor de 5 kg).

Tratamentul cu tiroida (tablete a 5 cg, 2 pe zi) şi cu testoviron a fost administrat cu intervale de repaus. La 27 martie 1940, înălţimea sa era de 1,42 m şi greutatea de 49,300 kg.

În al doilea caz ne gîndim la o ereditate maternă, căci mama lui *L. G.* prezintă un anumit grad de obezitate. Dar mai ales ereditatea paternă ne pare interesantă de luat în consideraţie.

Tatăl era, în adevăr, atins de un sindrom hipoglicemic şi probabil hiperinsulinic. Acesta din urmă pare, prin transmisiune la copil să realizeze la el distrofia adipoasă.

Tulburările organelor genitale sînt în acest caz puţin pronunţate.

În prima observaţie este vorba de un bolnav atins în acelaşi timp de o obezitate importantă precum şi de o oprire în dezvoltare a organelor genitale. Se poate deci foarte bine vorbi, în acest caz, de o distrofie adipozo-genitală. Obezitatea era notabilă chiar de la naşterea acestui bolnav. Cîntărea atunci 5 kg. Notăm de asemenea că înălţimea sa

întrece pe cea a copiilor de vîrsta lui, 1,33 m la 8 ani, pe cînd la aceeaşi vîrstă înălţimea medie este de 1,20 m; aceea de 1,33 m observîndu-se normal între 10 şi 11 ani.

Notăm prezenţa unor vergeturi cutanate, simptom ce se întîlneşte de obicei în sindromul Cushing şi în cel hipercorticosuprarenal, ambele sindroame avînd de altminteri afinităţi foarte strînse care merg adesea pînă la confuzie.

Cazul *M.* nu este izolat în literatura medicală.

Au fost de repetate ori observate mame diabetice, care au dat naştere unor copii giganţi, *Riesenkinder,* dar după cum se vede nu numai înălţimea este exagerată dar şi dezvoltarea ţesutului adipos.

După Dix, proporţia unor asemenea copii este de 19,3% la femeile diabetice şi numai de 3% la cele normale.

La un număr de 608 copii, născuţi din mame diabetice, proporţia copiilor normali era de 385, deci de 63,32% ; 110 atingeau greutatea de 4 kg ceea ce dă o proporţie de 18,10% ; 47 ajungeau la 4,5 kg, deci 7,73% ; 49 ajungeau la 5 kg şi 17 la 5—6 kg, deci împreună cu precedenţii dădeau o proporţie de 10%.

Observaţiile asupra copiilor giganţi, născuţi din mame diabetice sînt datorate lui Colorni, Fruhisusholz, Hansen, Holtzbach, Umber şi Rosenberg, Mevinny Schettter, Wellersen, Küstner, Armsgaard, Cizek, Azerad, Fischee, Jaschke, Molle, d'Aprele, Perez.

În cazul lui Colorni, greutatea nou-născutului era de 6750 g, în cel al lui Springer, trecea de 7000 g.

Dix este chiar de părere, după două observaţii personale, că copiii giganţi pot fi expresia unui diabet latent al mamei. Trebuie deci reflectat la o asemenea împrejurare, chiar la asemenea copii, născuţi din femei considerate normale (proporţie de 3%).

Din punct de vedere patologic, Springer incriminează hiperglicemia mamei, ceea ce aduce copilului un exces de zahăr. După Holzbach, ca şi după Nothmann şi Hermstein, este vorba de o transformare a zahărului în grăsime, datorită unei reacţii a aparatului insular al copilului. O stare hipoglicemică se observă, după aceşti autori, încă mult timp după naştere, la copiii de care vorbim.

Schretter şi Nevinny afirmă de asemenea rolul hiperinsulinei acestor copii şi noi credem că se poate admite aceeaşi interpretare. Autorii citaţi, se gîndesc de asemenea la o acţiune a lobului anterior al hipofizei la un copil diabetic, născut dintr-o mamă, atinsă de aceeaşi boală.

În cazul nostru şi în cazurile deja citate, de copii concepuţi de mame diabetice, o exagerare a secreţiei de insulină pare să fi intervenit în patogenia obezităţii, şi la augmentarea înălţimii. Se pare că acelaşi lucru este adevărat, şi în observaţia copilului cu ereditate paternă, după cît se pare — hiperinsulinic.

După cum am mai spus-o, lui Falta îi datorăm noţiunea de obezitate insulinică, acest autor dovedind că se poate realiza îngrăşare prin injecţii de insulină, de pildă, la basedowieni.

Noi înşine ne-am gîndit la posibilitatea intervenţiei insulinei în distrofia infantilă pe care Pende o desemnează sub numele de matronism, distrofie în patogenia căreia acest autor consideră esenţială hiperfuncţia corticosuprarenalei.

Într-o observaţie de obezitate infantilă, relatată de noi cu Briese, bolnava se scula noaptea pentru a mînca, chinuită de o foame irezistibilă. Am invocat în acest caz şi hiperinsulinia, pe lîngă alte tulburări endocrine.

În adevăr, o foame exagerată face cu adevărat parte din sindromul hiperinsulinic şi vorbind de acest fenomen, trebuie să ne întrebăm dacă excesul de secreţie de insulină nu intervine cu oarecare frecvenţă în cazurile de obezitate infantilă şi chiar de obezitate în general.

Or, la un număr de mai mult de 250 de cazuri de obezitate infantilă, observate de noi, printre care cele mai multe reprezintă cazuri de distrofie adipozo-genitală, se găsesc cel puţin 55, deci aproape 20% în care este vorba de mari mîncăcioşi, sau la care o mărire a poftei de mîncare s-a constatat cu siguranţă.

Într-un caz se zice că pofta de mîncare este *ca de lup*, în 5 cazuri este calificată de *înfricoşătoare*, într-un caz *colosală*, în fine în alt caz este etichetată drept *fantastică*.

De asemenea, trebuie să ne gîndim la hiperinsulinie în cazul unuia din aceşti bolnavi, care are din timp în timp, mari dureri de cap, cu paloarea feţei, dureri care cedează uneori după mîncare şi care din contra apar dacă bolnavul n-a mîncat la timp.

Cefaleea era prezentă şi la bolnavul *G.*

Pofta de mîncare exagerată concordă credem şi cu o secreţie externă abundentă a pancreasului şi este locul să ne gîndim că, în patogenia unor anumite cazuri de obezitate, pancreasul intervine nu numai ca o glandă endo- ci şi exocrină. Să adăugăm că toleranţa pentru zahăr a fost de mai multe ori găsită mărită în cazurile de distrofie adipozo-genitală. Dar, pe de altă parte, trebuie remarcat că pancreasul nu este singurul organ care intervine în apariţia foamei. Leopold Levi a insistat asupra rolului tiroidei din acest punct de vedere şi a vorbit de funcţia oregogenă a acestui organ.

Nu este locul să ne gîndim la o exagerare a funcţiei tiroidiene în obezitatea infantilă *(şi mai ales în distrofia adipozo-genitală)*. Din contră, trebuie să ne gîndim în anumite cazuri la intervenţia posibilă a suprarenalelor.

Pierderea poftei de mîncare este unul din simptomele insuficienţei suprarenale, după cum o mărire a poftei de mîncare pare că se observă în cazuri de sindrom hipercorticosuprarenal sau în cel al lui Cushing în care de asemenea intervine hipercorticosuprarenalismul.

Există desigur o obezitate legată de o exagerare a funcţiei corticosuprarenale şi vom aminti aici că o asemenea patogenie a fost invocată de Cristiansen, în sindromul macroliposomiei congenitale, boală congenitală şi familială. Cele două cazuri de obezitate congenitală la frate şi soră, relatate de unul din noi cu Ballif, par să aparţină acestei distrofii.

Obezitatea copiilor născuţi din mame diabetice este de asemenea congenitală şi pare că se apropie mult prin simptomatologia sa de distrofia descrisă de Cristiansen.

Ambele cazuri reprezintă interesante exemple de endocrinopatologie prenatală.

În obezităţile congenitale, va trebui căutată partea respectivă a hiperactivităţii pancreasului şi aceea a corticosuprarenalei şi aceasta, cu atît mai mult, cu cît există desigur o corelaţie insulino-corticosuprarenală.

Injecţiile de insulină determină o hipertrofie a corticosuprarenalei cu acumulare lipidică în celulele acesteia din urmă (Pall, Kahu, Horada, Schereschwsky şi Magulinsky, Langeker şi Schenk Ridlle, Hanenwell şi Fischer, Parhon şi Milcu).

Pe de altă parte, Stoker, într-un caz de adenom corticosuprarenal, a observat mărirea insulelor Langerhans. Această mărire este observată şi după castrare, paralel cu hipertrofia corticosuprarenalei.

Cazurile de hiperfuncţie insulinică la copiii mamelor diabetice constituie o demonstraţie a intervenţiei organelor endocrine fetale, în timpul vieţii intrauterine.

După Aron, un fapt de acelaşi ordin poate fi observat şi din punct de vedere experimental. Căţelele gravide suportă mai bine extirparea pancreasului, organul respectiv al fătului funcţionînd şi compensînd lipsa organului matern.

Dar cazurile despre care vorbim ridică, în afară de aceasta, o problemă de biologie generală. Este vorba de *rolul pe care compoziţia chimică a mediului hormonal îl exercită asupra dezvoltării organelor.*

În aceste cazuri exagerarea cantităţii de glucoză circulantă ar determina hiperplazia, dacă nu chiar formarea insulelor Langerhans în pancreas.

Glucoza ar provoca dezvoltarea organului de care are nevoie pentru a fi metabolizată.

De altfel, după cercetările lui Marrassini, acelaşi fenomen (hipertrofia insulelor Langerhans) se observă şi în timpul vieţii extrauterine la animalele care primesc mari cantităţi de zahăr.

Lazarus observă la rîndul său acelaşi fapt, hipertrofia şi hiperplazia insulelor Langerhans la animalele cărora li s-au administrat injecţii de adrenalină. Or, acestea din urmă determină de asemenea o hiperglicemie.

Glucoza din mediul intern ar regla deci, nu numai secreţia insulinei dar şi dezvoltarea organului care o secretă. Este un exemplu de ceea ce noi am numit legea cererei şi a ofertei în endocrinologie.

O problemă, care se ridică de asemenea cu privire la macroliposomia copiilor născuţi din mame diabetice, este aceea de a şti : de ce acest sindrom nu se observă constant, ci numai în proporţie de 20% ?

Este vorba după cît se pare de deosebiri clinice de la un caz la altul, cum ar fi gravitatea diabetului matern, ridicarea mai mult sau mai puţin importantă a glicemiei, pragul renal de eliminare etc.

Oricum ar fi, această problemă ar merita să fie studiată din punct de vedere experimental, cercetînd în ce mod se dezvoltă embrionul sau fetusul mamelor cărora li s-au practicat extirparea mai mult sau mai puţin largă a pancreasului.

În a doua observaţie, este vorba de un copil al cărui tată prezintă crize narcoleptice în legătură cu hipoglicemia. Observaţia tatălui a fost comunicată de Marinescu, Façon, Bruch şi Păunescu-Podeanu.

Dar trebuie să spunem aici că aceşti autori au înclinat să admită că hiperglicemia era, cel puţin la început, datorită unei tulburări a funcţiei anterohipofizare, fără a exclude intervenţia secundară a pancreasului.

Oricum ar fi, această intervenţie, după părerea noastră, nu este exclusă.

Dar importanţa celei de a doua observaţii constă mai ales în faptul că *tulburarea endocrină care a determinat obezitatea în acest caz este de origine ereditară.*

O altă problemă interesantă, care se ridică cu privire la aceste cazuri de distrofie adipozo-genitală este *aceea de a şti în ce măsură tulburările de dezvoltare a organelor genitale, după cum şi anumite caractere de feminism sînt legate de acumularea grăsimii.*

Se pare că o asemenea relaţie există, fără a se putea preciza mecanismul său.

Dar în general, organismul feminin este mai bogat în grăsime decît cel masculin. Pe de altă parte, la crabii parazitaţi de saculine, apariţia caracterelor feminine pare în raport cu creşterea foarte importantă a grăsimilor sanguine, asemănătoare celeia ce se observă la crabii femele (Smith, citat după Joyet-Lavergue, *La physico-chimie de la sexualité,* Berlin, 1936).

Observarea lui *M.* ridică încă problema diagnosticului între diferitele forme de obezitate infantilă, legate de distribuirea ţesutului adipos. Prezenţa vergeturilor cutanate aminteşte ceea ce se observă în sindromul Cushing şi în sindromul corticosuprarenal. Însă, cel puţin în primul, depunerea grăsimei respectă membrele, pe cînd în cazul nostru, coapsele sînt enorme. Participarea membrelor ar pleda oare pentru o hiperfuncţie insulinică ?

Aceasta se observă, în orice caz, la ambii bolnavi.

Nu vom insista asupra tratamentului aplicat bolnavilor noştri, tratament care dă, cel mai adeseori, foarte bune rezultate în ceea ce priveşte dezvoltarea organelor genitale, dar care în mod general, influenţează mai puţin adipozitatea.

Dar trebuie ridicată aici şi problema unui tratament patogenic, care ar fi realizat prin întrebuinţarea hormonului diabetogen sau contrainsular, secretat de lobul anterior al hipofizei. Efectele unui asemenea tratament vor trebui studiate în viitor.

О РОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЕВ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

РЕЗЮМЕ

Приводится наблюдение над двумя больными, страдающими инфантильным ожирением, причем у одного из них мать страдала диабетом, а у другого — отец страдал гипогликемическим и гиперинсулиновым синдромом, а также припадками нарколепсии.

Делается краткий обзор частоты рождаемости гигантов от матерей, страдающих диабетом, наличие синдрома инсулинового ожирения, описанного Фалтом. Подчеркивается также значение гиперинсулинии в появлении чувства непреодолимого голода, а также частота определения этого симптома в случаях инфантильного ожирения.

Автор ставит ряд проблем относительно того, в какой степени расстройство развития половых органов связано с ожирением, а также существует ли взаимосвязь между феминизмом и скоплением жировых масс

DU RÔLE DU PANCRÉAS DANS LA PATHOGÉNIE DE CERTAINS CAS D'OBÉSITÉ INFANTILE

RÉSUMÉ

Cet article expose l'observation de deux malades atteints d'obésité infantile, la mère de l'un étant diabétique, le père de l'autre souffrant d'un syndrome hypoglycémique-hyperinsulinique et de crises de narcolepsie.

L'article traite de la fréquence avec laquelle des mères diabétiques mettent au monde des enfants géants, ainsi que de l'existence du syndrome d'obésité insulinique décrit par Falta. Il souligne également l'importance de l'hyperinsulinie dans la détermination de la boulimie, ainsi que la fréquenee de ce symptôme dans l'obésité infantile.

Par la suite, on discute de la mesure en laquelle les troubles du développement des organes génitaux sont liés à l'obésité, tout comme certains caractères de féminisme se rattachent à l'accumulation de la graisse.

ACȚIUNEA INSULINEI ASUPRA CORTICOSUPRARENALEI *

Problema, despre care dorim aici să spunem cîteva cuvinte, a fost deja studiată de mai mulți autori. Dacă ne-am permis să prezentăm această scurtă notă, este datorită rezultatelor deosebit de nete pe care le-am obținut și care demonstrează odată mai mult, din punct de vedere histologic, corelația pancreato-corticosuprarenală.

Am studiat suprarenalele animalelor care au servit la teza lui M. Ionescu. Acesta a cercetat acțiunea insulinei asupra insulelor Langerhans.

Să spunem mai întîi că Pall remarcase deja, că injecția de insulină determină omogenizarea diferitelor zone corticosuprarenale și că vacuolizarea celulelor se accentuează. Vascularizarea organului devine de asemenea mai evidentă.

Hoffmann, Kahn au confirmat rezultatele lui Pall. In cercetările sale cu Münzer, cel din urmă autor a arătat că dacă se practică secțiunea splanchnicilor, modificările de mai sus nu se mai produc, deci ele au loc pe cale nervoasă.

Horada, Schereschewsky și Magulinsky au observat, la rîndul lor, alterații ale suprarenalelor în urma injecțiilor de insulină.

Acești doi autori au constatat că și apariția unei hiperemii poate merge pînă la hemoragii.

La rîndul lor, Schenk și Langecker au studiat acțiunea tratamentului cu insulină aplicat timp îndelungat. Ultimul din acești autori arătase deja că acest hormon determină, la iepurele de casă, hipertrofia suprarenalelor și mai ales a corticalei lor. Thatscher nu observase o asemenea hipertrofie dar Riddle, Honeywell și Fischer au întîlnit-o la porumbel.

---

* In colaborare cu Șt.-M. Milcu și alții. Comunicare prezentată la al XVI-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie, endocrinologie și medicină legală. București, octombrie, 1936. Publicată în Bull. mém. Sect. endocr., 1936, vol. II, p. 295.

Schenk şi Langecker compară alterările ce le-au observat cu cele găsite de Schenk şi de alţi autori, în urma castrării.

Au confirmat modificările întîlnite de autorii precedenţi dar, în afară de aceasta, au văzut, că dacă tratamentul este prelungit peste 5 luni şi jumătate, cu toate că hipertrofia organelor continuă să se accentuieze, bogăţia celulelor în lipoizi şi omogenizarea straturilor dispar. Corticala apare din nou dispusă în trei straturi dintre care cel intern şi cel extern sînt bogate în protoplasmă şi sărace în lipoizi. Celulele din toate straturile sînt mici şi zona corticală apare groasă, „hiperplastică şi bogată în celule".

Cercetările noastre au fost făcute pe 30 de cobai cărora li s-a administrat, timp de 30 de zile, $^{1}/_{2}$—1 U/kg insulină. În stare normală, substanţele lipoidice se dispun, la această specie, mai ales în regiunea externă a fasciculatei. La animalele noastre injectate, toată corticala este foarte bogată în lipoizi. Ca şi ceilalţi autori, putem vorbi de o omogenizare a corticalei. De asemenea, se observă că lipoizii nu sînt dispuşi sub formă de granulaţii ci mai ales sub formă de picături mai mici sau mai voluminoase.

În general, corticala apare hipertrofiată, putînd atinge dublul normalului.

Rezultatele noastre concordă, destul de bine, cu cele ale autorilor, care ne-au precedat.

Ca şi cercetările acestora, ele dovedesc că se poate influenţa structura suprarenalelor prin injecţii de insulină, ceea ce este un fapt important de reţinut.

Aceste modificări se întovărăşesc oare de variaţii în constituţia chimică a acestor organe şi în secreţia lor?

Corespund oare unei stări de repaus sau unei hiperactivităţi funcţionale? Iată întrebări, la care răspunsul urmează să fie căutat.

În cercetări anterioare, unul din noi găsise că injecţiile de insulină determinau o reacţie a hipofizei, consistînd într-o vasodilataţie puternică şi o mare abundenţă de coloid. A notat, în afară de aceasta, luteinizarea ovarelor cu diestru prelungit.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА КОРКОВЫЙ СЛОЙ НАДПОЧЕЧНИКА

РЕЗЮМЕ

Автор произвел гистологическое исследование надпочечников у 30 морских свинок, которым ежедневно вводилось 0,5 — 1 Е инсулина на кг веса тела.

Результаты оказались весьма убедительными, причем наблюдалась гомогенизация и гипертрофия коркового слоя надпочечника.

Как и в исследованиях других авторов, в данной работе убедительно доказывается взаимосвязь между надпочечниками и поджелудочной железой, причем структура вышеуказанных желез может быть изменена под влиянием введения инсулина.

ACTION DE L'INSULINE SUR LA CORTICO-SURRÉNALE

RÉSUMÉ

L'auteur a procédé à l'étude histologique des surrénales de 30 cobayes, traités à l'insuline à raison de 0,5—1 u./kg de poids corporel, par jour.

Les résultats ont été très nets : homogénéisation et hypertrophie de la cortico-surrénale.

Tout comme dans les recherches de certains autres auteurs, l'existence d'une corrélation pancréas-surrénale ressort avec évidence, la structure de ces glandes pouvant être influencée par l'administration d'insuline.

O aripă a Institutului de endocrinologie „Prof. C. I. Parhon“

CREȘTEREA NUMĂRULUI ȘI VOLUMULUI INSULELOR LANGERHANS ÎN URMA INJECȚIILOR CU LIPIDE SUPRARENALE *

În mai multe lucrări anterioare, am studiat acțiunea diferiților hormoni sau extracte glandulare (insulină, hormon orhitic, foliculină, tiroxină, extract lipidic de gălbenuș de ou, sau extract de epifiză) asupra manifestărilor bătrîneții. Dar, nu ne-am ocupat încă de acțiunea extractelor sau a hormonilor corticosuprarenali.

Or, cercetarea acțiunii acestor substanțe prezintă mult interes, căci corticosuprarenala este un organ care înlesnește asimilarea și în această calitate, hormonii sau extractele sale par indicate, cel puțin în anumite cazuri, la persoanele în vîrstă sau la animalele bătrîne. O asemenea indicație pare să rezulte și din cîteva cercetări ale lui Benetato și ale elevilor săi, Munteanu și Opreanu.

Pe de altă parte, hipertrofia corticosuprarenală este adesea întîlnită la bătrînețe și anumiți autori s-au gîndit chiar să atribuie unele din simptomele acestei stări hiperfuncției corticosuprarenalelor.

Din nefericire, nu ne-a fost cu putință să avem la dispoziție animale bătrîne.

Astfel fiind, am recurs la animale tinere, cu ideea de a vedea dacă tratamentul de care vorbim, le va face să îmbătrînească mai devreme, sau dimpotrivă le va menține tinere.

Cercetările noastre au fost făcute pe șobolani tineri masculi, a căror greutate a variat între 80 și 100 g.

Cinci din aceste animale, timp de 60 de zile, au fost injectate, la două zile, cu un extract lipidic suprarenal total (1 ml = 0,05 g de extract). Cinci animale au fost păstrate ca martori.

În tabelul alăturat, dăm greutatea medie absolută și procentuală a diferitelor organe, afară de pancreas, de care ne vom ocupa special în paginile următoare. Dăm, de asemenea, greutatea organelor raportată la greutatea medie inițială a animalelor.

---

* În colaborare cu M. Pitiș. Notă prezentată în ședința din 29 noiembrie 1946. Publicată în Bull. Sect. sci. Acad. Roum., București, 1946, t. XXIX, p. 265.

	Greutate mijlocie a organelor				Greutate medie a organelor raportată la greutatea inițială a animalelor	
	Injectate		Martori			
	Greutate abs. (mg)	Greutate %	Greutate abs. (mg)	Greutate %	Injectate	Martori
Ficat	6200	6695,46	5,220	626,33	7294,12	5612,90
Splină	425	458,96	380	430,07	500	408,60
Rinichi	1380	1490,28	1,350	1306,01	1623,53	1451,61
Testicule	2300	2483,80	1,380	1227,75	2705,86	1483,86
Vezicule seminale	1100	1186,82	900	200,71	1294,12	967,74
Timus	200	215,98	320	884,69	235,29	344,08
Suprarenale	236	25,47	24,4	219,93	27,75	26,23
Tiroidă	162	17,49	13,4	11,83	19,06	14,41
Hipofiză	69	7,45	6,0	6,05	8,12	7,31
Epifiză	11	1,18	1,1	6,97	1,29	1,18

Rezultă că greutatea medie a organelor a fost, în genere, superioară la animalele injectate cu lipide suprarenale, decît la martori.

Faptul este mai ales evident pentru : ficat, tractul genital, glanda tiroidă. Dar se constată și la alte organe.

Singur, timusul, printre organele de care ne-am ocupat, face excepție, greutatea sa găsindu-se micșorată față de cea a martorilor.

În cursul primei luni de tratament, injectații au pierdut aproape 20% din greutatea lor inițială, însă luna următoare greutatea a fost restabilită. Doi injectați au murit după 40 și 45 de zile de tratament.

Greutatea martorilor a sporit, iar sfîrșitul acestor cercetări, cu 20—29,41%, pe cînd greutatea injectaților a rămas aceiași sau a oscilat între — 6,66 și + 5,88%, astfel cum se observă în tabelul următor.

Nr. ord.	Injectați cu extract corticosuprarenal			Martori		
	Greutatea inițială (g)	Greutatea finală (g)	Variații %	Greutatea inițială (g)	Greutatea finală (g)	Variații %
1	90	85	— 5,55	85	110	29,41
2	90	95	2,22	90	115	27,77
3	105	98	— 6,66	100	120	20
4	85	90	5,88	85	105	23,53
5	95	95	0,	90	112	24,44

La animalele injectate, în afară de pierderea ponderală, s-a notat o îngroșare și înăsprire a tegumentelor și a părului, acesta din urmă luînd caracterele părului de animale, mai înaintate în vîrstă, pe cînd martorii de aceeași vîrstă păstrau părul lor subțire, mătăsos, lucios, iar pielea subțire și elastică.

Examenul macroscopic al injectaților și al martorilor arată, la primii, o sporire de volum, mai ales a pancreasului, ficatului și tractului genital.

Nu ne vom ocupa, în această notă, decît de pancreas.

Greutatea pancreasului, absolută sau procentuală, față de greutatea animalului, a fost găsită sporită la toți injectații, media ponderală absolută fiind de 424 mg, iar la martori de 390 mg.

Pentru examenul microscopic, s-au făcut secțiuni, în serie, în organul injectaților și al martorilor și au fost studiate 20 de secțiuni pentru fiecare animal.

Pentru a aprecia mai bine proporția de țesut insular față de acini, am folosit metoda pe care alții au întrebuințat-o deja, de pildă Hammar, la timus. Secțiunile microscopice au fost proiectate și desenate pe hîrtie după proiecții, apoi decupate și cîntărite, stabilind proporția între insulele Langerhans și țesutul acinos. Au fost de asemenea numărate și măsurate insulele Langerhans, pe fiecare secțiune determinînd la fel suprafața totală găsită, pentru fiecare. Nu ignorăm, de sigur, valoarea relativă a acestei metode de cercetare, dar ea ne dă, în orice caz, mai multă precizie decît o simplă apreciere subiectivă.

Nu s-a remarcat deosebiri între animalele sacrificate la sfîrșitul experiențelor și cele (nr. 1 și 3) care au murit la 40 și 45 de zile de tratament.

Cifrele ce se găsesc în tabelul alăturat, dau, pentru fiecare caz, media găsită pe 20 de secțiuni.

Se observă că raportul A/I (acini-insulele Langerhans) este 49, 42/1 la animalele injectate, față de 100,55/1 la martori. Țesutul endocrin, deci, este de două ori mai abundent la animalele care au primit lipide suprarenale (fig. 1 și 2).

Numărul insulelor a fost de asemenea mărit, fiind în medie și pe suprafața de secțiune de 22,21 la injectați, față de 11,60 la martori (media la 100 secțiuni).

Suprafața totală a insulelor a fost, pe o secțiune, de 475,28 mm^2 la injectați, față de 195,50 mm^2 la martori (media la 100 secțiuni).

Dimensiunile insulelor sînt variabile, diametrul lor mare oscilînd între 30 și 280, iar suprafața lor între 0,70 și 37,74 mm^2, limitele superioare depășind cele observate la martori (37,74 mm^2 față de 28,35 mm^2 la martori). Suprafața medie a unei insule este de 2,14 mm^2, la injectați, și de 1,68 mm^2 la martori.

Celulele sînt de dimensiuni mijlocii, cele mai multe între 12 și 13 μ, pe cînd la martori ele nu trec de 9—12 μ. Protoplasma conține granulații fine. În insulele de dimensiuni mai mari, se pot observa și celule cu granulații eozinofile. Aceste celule predomină la periferia insulelor și sînt în proporție de 15%. Nucleii sînt bogați în cromatină. Vascularizația este accentuată. Se observă numeroase capilare ectaziate. La martori, celulele sînt mici, marginile lor adesea nu se pot distinge, sînt puțin colorabile. Vascularizația lor, în general, mai puțin accentuată.

Din punct de vedere al pancreasului exocrin, se remarcă la injectați, o abundență de celule bogate în granulații voluminoase de proenzime, celule a căror diametru merge pînă la 18 μ. Celulele centro-acinoase sînt puțin numeroase.

Nr. de ordine	Pancreas greutate în mg		1)	Raport ponderal acini/insule				Insule Langerhans	
	Absolut	Relativ (%)		Acini pancreatici	Insule Langerhans	Acini / insule	Numărul insulelor	Suprafața medie mm²	Suprafața totală mm²
				Animalele injectate					
1	400	470	ma	0,2489	0,0049	50,79/1	23, 45	2,35	551,13
			cv	0,1958—0,3148	0,0046—0,0055	44,17/1—60,30/1	22—26	0,70—32,64	322,42—683.24
2	420	456	ma	0,2242	0,0045	49,82/1	21,30	2,31	492,82
			cv	0,1644—0,2878	0,0038—0,0051	38,52/1—57,69/1	18—24	0,70—28,35	283,24—602,84
3	500	510	ma	0,1975	0,0038	51,97/1	19,80	1,93	382,62
			cv	0,1566—0,2438	0,0024—0,0048	45,66/1—68,25/1	16—22	0,70—24,96	210,74—608,10
4	400	444	ma	0,2022	0,0042	48,14/1	21,85	2,00	437,25
			cv	0,1725—0,2632	0,0028—0,0052	43,02/1—62,47/1	18—25	1,41—32,64	234,66—622,85
5	400	421	ma	0,2416	0,0052	46,46/1	24,65	2,08	512,62
			cv	0,1828—0,2948	0,0032—0,0058	36,12/1—51,80/1	22—28	1,41—37,74	232,45—650,20
Medie	424	460		0,2228	0,0045	49,42/1	22,21	2,14	475,28
				Martore					
1	350	318	ma	0,1644	0,0014	117,43/1	10,50	1,74	180,34
			cv	0,0828—0,2280	0,0006—0,0018	87,12/1—146,66/1	8—12	0,40—24,96	90,72—220,45
2	400	347	ma	0,2050	0,0024	85,41/1	12,15	1,67	203,70
			cv	0,1414—0,2525	0,0012—0,0032	68,25/1—102,42/1	9—16	0,70—28,35	122,35—302,48
3	450	375	ma	0,2108	0,0022	95,81/1	13,00	1,70	221,46
			cv	0,1505—0,2312	0,0010—0,0028	81,16/1—118,42/1	9—16	0,70—21,19	128,42—314,22
4	400	381	ma	0,1958	0,0018	108,77/1	11,45	1,76	201,68
			cv	0,1240—0,2602	0,0008—0,0024	90,66/1—131,14/1	8—13	0,70—24,96	108,84—242,55
5	350	312	ma	0,1716	0,0018	95,33/1	10,90	1,56	170,32
			cv	0,0954—0,2055	0,0010—0,0025	87,55/1—124,62/1	8—12	0,70—23,55	97,88—230,42
Medie	390	346		0,1895	0,0019	100,55/1	11,60	1,68	195,50

[1]) ma — medie aritmetică } la 20
cv cîmp de variație }

Din cele ce preced, rezultă, fără îndoială, că extractul lipidic, întrebuinţat de noi, în injecţii de 1 ml, la fiecare 2 zile, determină, într-un interval de 60 de zile, o multiplicare aproape la dublu a insulelor Lan-

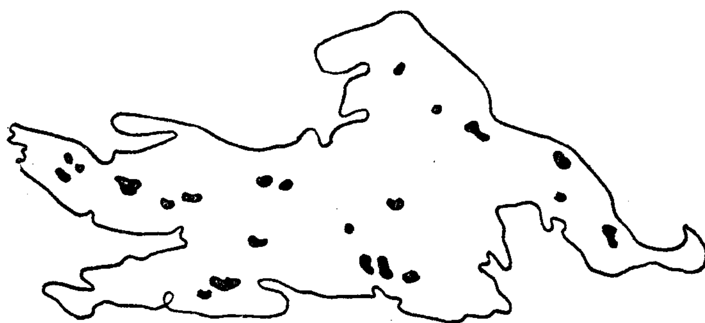


Fig. 1. — Conturul unei secţiuni a pancreasului unui animal, injectat cu lipide suprarenale — în negru, insulele Langerhans, cu dimensiunile ce se observă pe secţiune.

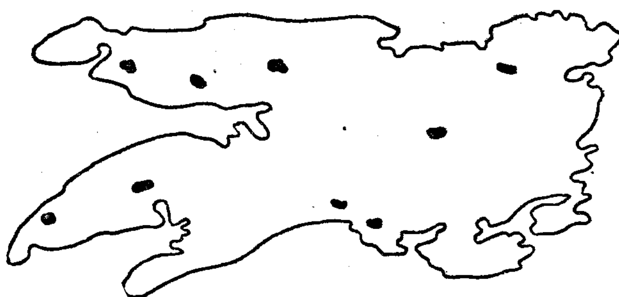


Fig. 2. — Conturul unei secţiuni de pancreas, la martor. Se constată numărul mai mic de insule faţă de animalul injectat.

gerhans. Volumul, suprafaţa de secţiune şi greutatea lor au fost de asemenea modificate, dar se pare, într-un mod mai puţin important decît numărul.

Multe alte probleme se pun încă, în urma acestor constatări; variaţiile de doză, durata tratamentului, măresc sau micşorează rezultatele obţinute? Pe de altă parte, în ce măsură se va obţine rezultate asemănătoare, pentru specii diferite?

Extractul întrebuinţat de noi este desigur un amestec de mai multe lipide. În mod precis, care sînt oare aceste substanţe?

Care este substanţa sau substanţele active? Printre ele sînt oare şi substanţe cu acţiune inhibitoare?

În ce măsură aceste substanţe sporesc sau împiedică acţiunea lor?

Substanțele active specific sintetice (cortiron, percorten, cortenil etc.) acționează analog asupra insulelor Langerhans și în ce mod, cu ce doză etc.?

Se pune de asemenea o altă întrebare importantă. În ce mod creșterea numărului insulelor se face pe seama celulelor acinoase? Există oare, în pancreasul normal, germeni de insule în stare să se dezvolte, în anumite condiții? Toate aceste probleme vor trebui studiate, cu toate că unii autori au făcut deja cercetări asupra anumitor probleme.

Acțiunea lipidelor suprarenale, asupra insulelor Langerhans, va găsi oare aplicații terapeutice, ca de pildă în tratamentul diabetului?

Lipidele suprarenale nu sînt, desigur, singurele substanțe care excită dezvoltarea, înmulțirea insulelor Langerhans. Faptele următoare, citate în mare parte, după recenta lucrare a lui Jean Verne, o dovedesc cu prisosință.

O creștere în număr și în volum a insulelor Langerhans a fost observată și în alte împrejurări. Astfel, nu pare îndoielnică în cursul sarcinii (Florentin, Picard și Weiss, Bertino și Bianchi, Le Winn, Hinteregger, Sendrail, Bazex și Bimes).

Afară de aceasta, Dubreuil a găsit că copiii născuți din mame diabetice sau cei născuți din mame pancreatectomizate experimental prezintă o hiperplazie considerabilă a insulelor Langerhans.

Mai mulți autori au observat creșterea numărului de insule, în urma injecțiilor cu insulină. Ionescu-Romanați, în laboratorul Clinicii endocrinologice, a ajuns la aceeași concluzie. La rîndul său, M. Pitiș, în același laborator, a observat o creștere pînă la dublu a greutății pancreatice (și aceasta, în raport direct cu durata tratamentului), precum și o creștere numerică și ca volum a insulelor Langerhans. După tiroxină, ea a observat insule, mari și active, însă nu o sporire ca număr.

Konewskaia, precum și Champy, Kritsch și Llombard, Rathery și Turiaf, Florentin și Watrin, Sendrail, Bazex și Bimes au constatat creșterea numărului și volumului insulelor după tiroxinizare. Lorand ar fi observat hipertrofia insulelor, după extirparea tiroidei.

Laguesse însuși și apoi Szoboley, Retterer, Stefko, Aubertin, Lacoste, Sarci și Castagnon, Sendrail, Bazex și Cahuzac au văzut creșterea ca număr și volum a insulelor sub influența inaniției. Această hiperplazie poate fi urmată de atrofia acelorași organe.

Leriche și Jung au constatat faptul interesant că derivația biliară determină o creștere a numărului insulelor Langerhans, care prezintă mari celule endocrine și o congestie pronunțată. Glicemia a scăzut de la 1,28 la 0,71 g‰. Același fenomen a fost notat la o femeie diabetică, după o intervenție asupra căilor biliare. Glicemia a scăzut de la 2,60 la 1,59, astfel că autorii cred în posibilitatea de a întrebuința derivația bilei ca tratament al diabetului.

Jean Verne cu J. Marie Verne și apoi cu Simone Julien Marie au reluat chestiunea și au constatat, la cîine, că fenomenul este foarte rapid, proporția de țesut langerhansian față de acini, ridicîndu-se după 17 zile de derivație biliară, de la 28 la 92%. Este vorba, după ei, mai

mult de o „polinezie" decît de o „macronezie". Insulele mici sînt foarte numeroase.

Anselmino şi Hoffman au descris o substanţă stimulentă de origine hipofizară. Pe de altă parte, Tschereschewski ne-a arătat (la Moscova) acelaşi fapt, determinat de injecţiile cu un extract duodenal preparat în laboratorul său.

Rezultă că insulele Langerhans reacţionează prin creşterea lor ca număr şi ca volum (polinezie şi macronezie, după expresia lui Jean Verne) în împrejurări foarte variate şi sub influenţa a diverse substanţe.

Aceste substanţe activează oare prin intermediul hormonului hipofizar sau a altor hormoni sau au o acţiune proprie şi în acest caz, prin ce mecanism exercită o asemenea acţiune?

Au oare o constituţie chimică comună? Sau influenţează ele, într-un mod oarecare acelaşi aparat receptor?

Se pare că se pot distinge mai multe substanţe tireotrope, ovariotrope etc. Aici se pune de asemenea problema substanţelor adenotrope.

Însă, observaţii recente tind să dovedească că diferitele substanţe, de care vorbim, nu influenţează totdeauna acelaşi tip celular a insulelor Langerhans. Mi se pare folositor să reamintim aici, după Jean Verne, caracterele celor patru forme celulare, ce diferiţi autori au crezut că pot distinge în aceste formaţii.

După Jean Verne, coloraţia cu eozină-albastru de metilen, precum şi cu Heidenhein-Azan dau cele mai bune imagini. Însă fixatorul folosit nu este lipsit de importanţă. Celulele A prezintă granulaţii insolubile în alcool diluant. Colorate cu Azan, granulaţiile apar roşu închis după fixarea cu lichidul Zencker — formol neutru, pe cînd ele apar gălbui după fixarea cu fixatorul Zencker — formol ordinar. Cu impregnaţia argentică, granulaţiile apar negru închis.

Nucleii celulelor A prezintă aspectul veziculos şi sînt săraci în cromatină. Celulele ocupă periferia sau sînt lipite de capilare.

Celulele B, în stare proaspătă, conţin granulaţii solubile în alcool diluat, ceea ce a dus la aprecierea lor ca fiind suportul insulinei. Citoplasma lor apare foarte fin pulverulentă, cu coloraţia Azan şi de o nuanţă cenuşiu-galben. Pentru Bergmann, citoplasma lor nu este granuloasă şi are nuanţă palidă. Ele nu reduc argintul. Nucleii lor, mai mici decît cei ai celulelor, A, conţin grămezi mari de cromatină.

Celulele C sînt limpezi. Acestea sînt rare la mamifere; Thomas ca şi Jean Verne nu le-au găsit decît la cobai.

Celulele D prezintă, cu coloraţia Azan, o citoplasmă albastră, fin granulară. Nucleii au membrana adesea încreţită, sînt de culoare închisă, cu o textură cromatiniană ce nu se poate distinge.

Cu coloraţia pironină-verde lumină, Jean Verne constată că nucleii lor sînt cei mai bogaţi în acid timonucleic, pe cînd citoplasmele lor sînt singurele, care se colorează cu pironină.

Să adăugăm, că proporţia tipurilor celulare prezintă variaţii, după specii.

În ceea ce privește semnificația acestor diferite tipuri celulare, Jean Verne, după lucrarea căruia reproducem descrierea de mai sus, reamintește că, după părera lui Ferner, celulele A sînt celule în repaus, susceptibile de a se transforma în celule B, considerate de toți autorii ca cele care secretă insulina. Celulele D ar fi o formă de degenerescență. Însă Jean Verne remarcă, cu drept cuvînt, că insulele Langerhans par să secrete mai mulți hormoni, fapt de care trebuie ținut seama, cînd este vorba de a judeca valoarea diferitelor forme ale celulelor lor. Reamintește, în acest sens, că celulele A, după părerea lui Dragstedt, von Prohaska și Harm, ar secreta un hormon special, care împiedică și vindecă degenerescența și infiltrația grasă a ficatului, hormon în legătură cu transportul și folosirea grăsimilor. În afară de aceasta, extractele de celule A nu se arată eficace în acțiunea lor asupra metabolismului lipidelor decît în prezența zahărului (relații strînse între celule A și B).

Cît despre celulele D, Jean Verne afirmă că observația ce a făcut, după derivația biliară, concordă cu părerea lui Sendrail, Bazex și Bimes, pentru care aceste celule sînt elemente de tranziție între celulele cu mucus ale canalelor excretoare și celulele A și B.

Diferite tipuri celulare reacționează în mod diferit, în împrejurările diferite, de care am vorbit.

În timpul gestației, se pare că se produce o reacție a diferitelor forme celulare, cu toate că, după părerea noastră, problema ar merita osteneala unor noi cercetări.

Hipertiroxinizarea atrage după sine, mai ales proliferarea celulelor B, după cît se pare prin sporirea glicogenului muscular.

Mecanismul hipertrofiei insulelor după castrare este mai puțin evident, și acela al polineziei, care urmează derivația biliară, încă mai obscur și mai discutabil (vezi lucrarea lui Jean Verne).

În ceea ce privește polinezia și macronezia ce am descris la șobolanii injectați cu lipide, acestea par să rezulte din efectul asupra celulelor de tip B. Dar ne propunem să analizăm citoplasma insulelor precum și mecanismul reacției. Se pare că tulburări ale mecanismului glucidic intervin în mod verosimil.

Astfel, după cum se vede, constatările noastre ridică încă un mare număr de probleme, ce vor trebui cercetate în viitor.

În legătură cu constatările noastre privind creșterea ca număr, ca volum și ca suprafață a insulelor Langerhans, în urma tratamentului cu lipide suprarenale, vom reaminti că unul din noi a relatat cu A. Stocker observația a trei cazuri de adenoame corticosuprarenale. Or, în două din aceste 3 cazuri, se notase de asemenea o înmulțire a insulelor Langerhans.

Să notăm încă, pe de altă parte, că mai mulți autori au observat o reacție a corticosuprarenalei, în urma injecțiilor cu insulină (Pal, Hoffman, Kahn și Munzer, H. Riddle, Hongewell și Tischer, Tschereschewski și Magulinsky, Schenk și Longecker), iar unul din noi, cu

Milcu, a observat de asemenea hipertrofia corticosuprarenalei cu acumulare de lipide, după aceleaşi injecţii.

Să reamintim, în sfîrşit, obezitatea din sindromul hipercorticosuprarenal şi că Christiansen a invocat o asemenea hiperfuncţie în sindromul pe care l-a descris macroliposomia congenitală. Acest sindrom pe de altă parte, trebuie apropiat de cel observat la copii născuţi din mame diabetice, care prezintă o hiperfuncţie a insulelor Langerhans.

Glucoza pare un stimulent specific al insulelor Langerhans (Ohmori).

Diferite substanţe insulotrope activează ele prin intermediul unei creşteri a glicemiei ?

УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА И ОБЪЕМА ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ВСЛЕДСТВИЕ ИНЪЕКЦИИ СУПРАРЕНАЛЬНЫХ ЛИПИДОВ

РЕЗЮМЕ

Авторы применяли на группе крыс лечение супраренальными липидами в течение двух месяцев. При сопоставлении с контрольной группой было отмечено, посредством метода количественной оценки, что поверхность и число лангерганнсовых островков увеличились.

Ациюзно-иисулярный коэффициент был почти в два раза меньшим у инъецированных животных по сравнению с контрольной группой (49,42/1 по сравнению с 100,55/1). Число островков на поверхности среза также увеличилось, достигая 22,21 у инъецированных животных по сравнению с 11,60 в контрольной группе.

Общая поверхность островков на срезе имела примерно ту же величину, достигая 475,28 мм^2 у инъецированных животных и 195,5 мм^2 в контрольной группе.

В связи с этим авторы выдвигают ряд проблем : какие клеточные группы вызывают рост островков, какое вещество из жировой ткани надпочечников является активным, будет ли это иметь какое-либо значение в отношении лечения диабета, каково влияние различных гормонов на эндокринную часть поджелудочной железы и т. д. ?

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Очертание среза, проходящего через поджелудочную железу животного, инъецированного смесью липидов надпочечника. Черной краской отмечены островки Лангерганса, с размерами, наблюдающимися на срезе.

Рис. 2. — Очертания среза, проходящего через поджелудочную железу у животного контрольной группы. Отмечается меньшее число островков по сравнению с инъецнрованным животным.

33 — Opere alese — c. 3487

AUGMENTATION DU NOMBRE ET DU VOLUME DES ÎLOTS DE LANGERHANS, CONSÉCUTIVEMENT AUX INJECTIONS DE LIPIDES SURRÉNAUX

RÉSUMÉ

Les auteurs ont appliqué un traitement aux lipides surrénaux à un lot de rats, deux mois durant. A l'aide d'une méthode d'appréciation quantitative, on a constaté que, en comparaison avec les témoins, la surface et le nombre des îlots de Langerhans avaient augmenté.

Le rapport acini/îlots était environ deux fois moindre chez les animaux traités que chez les témoins (49,42/1 contre 100,55/1). Le nombre des îlots, comptés à la surface d'une coupe, a également augmenté: 22,21 chez les animaux traités, contre 11,60 chez les témoins.

La surface totale des îlots d'une coupe histologique a suivi la même évolution, étant de 475,28 mm^2 chez les animaux traités, contre 195,5 mm^2 chez les témoins.

A ce sujet, différentes questions se posent: quelles sont les cellules aux dépens desquelles l'augmentation du nombre et de la surface des îlots a eu lieu; quelle est, dans le mélange de lipides surrénaux, la substance active; cette constatation pourrait-elle avoir des conséquences, au point de vue traitement du diabète; quelle est l'influence des différentes hormones sur le pancréas endocrinien, etc.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Contour d'une coupe du pancréas d'un animal traité aux lipides surrénaux; en noir, les îlots de Langerhans, avec les dimensions observées sur la coupe.

Fig. 2. — Contour d'une coupe du pancréas d'un animal témoin. On constate un nombre d'îlots réduit, par rapport à l'animal traité.

BIBLIOGRAFIE

C. I. Parhon et A. Stocker, Bull. mém. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol.; 1919, nr. 1.

Jean Verne, Ann. endocr., 1946, t. VII, nr. 2.

Marcella Pitiș, *Contribuțiuni la studiul și terapeutica bătrîneții,* teză, București, 1939.

C. I. Parhon, Șt.-M. Milcu și colab., Bull mém. Soc. roum. endocr., 1936, t. II, p. 295.

Ohmori, *Histologische Untersuchung der Langerhanschen Inseln des Pancreas mit Rücksicht auf ihren Sekkretionsprozess,* Okayama Igakkai Zaschi Ig. 4 d., 1930, nr. 4.

V. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA OVARULUI ȘI TESTICULULUI

BIOLOGIA ŞI PATOLOGIA OVARULUI

OVARUL CA GLANDĂ ENDOCRINĂ *

INTRODUCERE

Pe lîngă funcţia ovulaţiei, ovarul mai îndeplineşte în organism un rol din cele mai importante graţie căruia morfologia, fiziologia şi psihologia sexului feminin posedă notele cele mai caracteristice.

Acest rol revine funcţiei endocrine a ovarului despre care ne vom ocupa în această lucrare.

Pentru a studia în mod metodic problema am adoptat împărţirea materiei în mai multe capitole conducîndu-ne după planul general stabilit de unul din noi în *Tratatul de endocrinologie,* publicat în colaborare cu Goldstein.

Vom studia deci într-un capitol morfologia normală şi patologică a ovarului.

Un alt capitol va fi consacrat chimiei ovarului.

Cum însă paralel cu modificările structurale şi chimice care au loc în ovar se observă modificări ale restului organismului şi în special ale tractului genital, modificări studiate mai cu seamă din punctul de vedere morfologic, un capitol special, consacrat acestor modificări. va fi intercalat între capitolul privind morfologia şi cel asupra chimiei ovarului.

Capitolul al IV-lea va fi consacrat anovariei şi insuficienţei ovariene.

În al V-lea ne vom ocupa cu studiul clinic al hiperovariei.

Capitolul următor va fi consacrat cercetărilor experimentale făcute cu preparate variate de ovar şi hiperovariei experimentale.

Un mic capitol va fi rezervat examenului funcţional al ovarului.

Un alt capitol va fi consacrat raportului modificărilor funcţiilor ovariene cu diferitele stări patologice.

---

* În colaborare cu Constanţa Parhon. Raport prezentat în Secţia de ginecologie a Congresului de chirurgie, ginecologie, obstetrică şi urologie, octombrie 1927.

Capitolul al IX-lea va conţine studiul corelaţiilor ovarului în special cu celelalte glande endocrine şi al celor al diferitelor formaţiuni din ovarul însuşi.

Capitolul următor va fi consacrat tratamentului prin grefe de ovar, opoterapic, fizioterapic, precum şi terapeuticii antiovariene.

Ultimul capitol va conţine o privire generală asupra fiziologiei, biologiei şi patologiei ovarului.

MORFOLOGIA OVARULUI

În acest capitol ne vom ocupa de morfologia ovarului.

Vom semnala numai ceea ce poate fi interesant din punct de vedere endocrinologic.

Vom aminti pe scurt cîteva noţiuni asupra embriologiei ovarului, variaţiilor acestei glande în raport cu specia, vîrsta, anotimpurile, diferite condiţii experimentale şi patologice etc.

Constituţie anatomică

În mod schematic putem distinge în ovar două porţiuni: una corticală, cea mai importantă din punct de vedere funcţional şi alta medulară, formată mai cu seamă din ţesut conjunctiv şi vase. Totuşi trebuie să remarcăm imediat că între aceste două zone nu există o delimitare netă şi că pe de altă parte, la unele specii zona medulară a ovarului este ocupată, în cea mai mare parte, de aşa numita glandă interstiţială pe care unii autori (Steinach, Lipschütz) au numit-o şi glanda pubertăţii, ceea ce arată importanţa ce i s-a atribuit din punct de vedere funcţional.

Din ultimul punct de vedere distingem următoarele formaţii: *a)* la suprafaţa ovarului un strat de celule prizmatice, care se continuă cu endoteliul peritoneal ale cărui celule au o protoplasmă omogenă şi un nucleu central; aceste celule prezintă cili vibratili, la unele vertebrate inferioare; *b)* foliculii De Graaf; *c)* corpii galbeni; *d)* glanda interstiţială; *e)* glanda hilului ovarian.

Foliculii De Graaf în forma cea mai simplă — foliculii primitivi — sînt constituiţi dintr-un ovul, fără granulaţii de vitelus şi fără membrană vitelină şi înconjurat de un strat de celule turtite. Aceştia constituie aproape totalitatea foliculilor ovarului la nou-născut. Totuşi şi la acesta se pot întîlni rari foliculi maturi.

Mai tîrziu celulele stratului periferic se divid dînd naştere la celulele granuloase dispuse în 2—3 straturi care înconjură ovulul. Aceste celule conţin granulaţii de lipoizi. În interiorul foliculului matur se formează de asemenea o cavitate, ce conţine un lichid secretat probabil de celulele granuloasei: lichidul folicular. Acesta împinge celulele granuloasei către peretele foliculului, ovulul rămînînd însă situat într-o

prelungire mai centrală a granuloasei, care se continuă cu celulele peretelui şi care poartă numele de *cumulus proliger* sau *cumulus oophorus*.

Protoplasma ovulului se încarcă în acest stadiu cu granulaţii viteline. Celulele granuloasei sînt înconjurate la rîndul lor de un strat de celule (a căror natură conjunctivă e admisă de cei mai mulţi autori), care conţin granulaţii pigmentare şi în special lipoidice.

În afara acesteia găsim un înveliş conjunctiv fibros, teaca externă, străbătut de vase abundente şi care după M. S. şi A. F. Guttmacher ar conţine şi fibre musculare netede care ar poseda o dublă inervaţie: simpatică excitatoare şi parasimpatică inhibitoare. Adăugăm că între celulele tecii interne şi ale granuloasei s-a mai descris o membrană vitroasă — membrana proprie sau a lui Slavyansky, care pare de natură conjunctivă dar asupra naturii şi constanţei căreia autorii nu sînt de acord. Foliculii, dispuşi mai cu seamă la periferia ovarului, mărindu-se de volum, determină la suprafaţa organului o proeminenţă numită stigma. La acest nivel celulele tecii interne dispar, iar ale granuloasei se reduc de asemenea. Sub influenţa presiunii lichidului folicular şi poate şi a contracţiilor fibrelor musculare netede de care am vorbit mai sus, folculii maturi se rup, ovulul este pus în libertate, iar lichidul folicular revărsat se resoarbe.

Numărul foliculilor ce ajung la maturitate în cursul fiecărui ciclu sexual pare constant sau aproape constant pentru fiecare specie

Ruptura foliculului aduce cu sine şi pe aceea a unui număr de vase. Hemoragia astfel determinată, dă ulterior naştere unui cheag la nivelul vechii cavităţi foliculare.

Resturile foliculului deschis, se vor organiza din nou dînd loc la o a doua formaţiune şi anume: corpul galben.

Prenant este primul autor care a stabilit natura glandulară a corpului galben.

Originea sa din foliculii De Graaf este stabilită şi prin faptul că la căţea această din urmă formaţie se poate transforma în corp galben chiar înainte de rupere (Ancel et Bouin, Bischoff, Van der Stricht, Gerlinger).

În ceea ce priveşte originea corpului galben, cei mai mulţi autori admit că el provine fie din celulele tecii interne (Von Baer, Seaborn, Champy), fie din acele ale granuloasei (Sobotta, Meyer, Fraenkel, De Winiwater), fie din ambele în acelaşi timp (Van der Stricht). Un rol ar avea, după Henle, Paterson, şi sîngele revărsat în momentul rupturii foliculului. Corpul galben este o formaţiune constituită din celule de formă poliedrică, voluminoase, între care se găsesc numeroase capilare sanguine. În celule s-au descris numeroase feluri de granulaţii lipoidice, pigmentare, granulaţii ergastoplastice, secretorii etc.

După Cesa Bianchi în activitatea celulelor corpului galben se pot distinge mai multe faze. În prima întîlnim celule mici, rotunde sau ovalare, cu protoplasma omogenă sau uniform granuloasă, cu nucleul central, cu nucleol unic şi reticul bogat în cromatină. În acest stadiu întîlnim de asemenea celule pe cale de diviziune.

Intr-o o doua perioadă, acea a granulațiilor cromatice sau de activitate elaboratoare, celulele sînt mari și conțin granulații fine împrejurul nucleului — pe care Cesa Bianchi le consideră ca de natură albuminoidă. În zona perinucleară — endoplasma — se observă 2 corpusculi centrali în jurul cărora protoplasma este mai condensată (Van der Stricht, Niskoubina, Villemin).

După Salazar, împrejurul acestor corpusculi centrali se găsesc granulații speciale colorate cu tanin-fier și care n-ar fi mitocondrii, pigment sau lipoizi.

Zona periferică este mai clară. Nucleul în perioada aceasta devine excentric, veziculos, cu nucleoli numeroși și cu reticulul de cromatină puțin abundent. Vascularizația sanguină și limfatică este abundentă în această fază, accentuîndu-se încă în cea ulterioară, se constată de asemenea numeroase granulații grăsoase, situate în exoplasmă pe cîtă vreme endoplasma este redusă și săracă în granulații.

După Cesa Bianchi granulațiile grăsoase din această fază ar fi constituite din lecitină. În faza ulterioară granulațiile lipoidice sînt expulzate, protoplasma devine clară și nucleul excentric în faza precedentă, devine din nou centrat. Este vorba de faza de repaus.

Corpul galben este înconjurat de o capsulă conjunctivă provenită din teaca externă și din care pleacă trabecule conjunctive care se reunesc într-un sîmbure conjunctiv central. Distingem un corp galben temporar al menstruației și un altul durabil al sarcinii. În lipsa fecundației sau la sfîrșitul sarcinii, corpul galben regresează; în exoplasmă apar bule de grăsime osmofilă; circulația descrește; celulele sînt distruse de leucocitele care îl invadează, iar țesutul conjunctiv proliferează și în locul corpului galben întîlnim după cîtva timp așa zișii corpi albi, constituiți din tesut conjunctiv fibros cu tendința la omogenizare și pe care coloranții lipoizilor (Scharlach, Sudan) se fixează adeseori cu oarecare intensitate.

O altă formațiune importantă din ovar este reprezentată de celulele glandei interstițiale.

Este vorba de celule foarte abundente, la unele specii, răspîndite în masa ovarului, separate între ele de vase numeroase și conținînd un nucleu central, iar corpul protoplasmatic fiind încărcat de granulații lipoidice și pigmentare.

La om glanda interstițială a fost contestată de Frankel, dar existența ei este admisă de Ganfini, Wallart, Schäffer, Cesa Bianchi. Aceasta este și părerea noastră. Este vorba de celule dispuse uneori în grămezi, dar mai ades în cordoane rotunjite și festonate în jurul unui sîmbure conjunctiv central. Prin dispoziția lor ele amintesc corpul galben deși nu sînt înconjurate de o capsulă conjunctivă, dispoziție a celulelor glandei interstițiale, care, în special, justifică denumirea de fals corp galben ce i-a fost dată de Koeliker.

Majoritatea autorilor admit că glanda interstițială derivă din celulele tecii interne a foliculilor atretici, ceea ce ni se pare de asemenea că se poate afirma și după observațiile noastre.

Elemente încărcate cu granulaţii lipoidice sau pigmentare se pot observa şi în jurul unor foliculi ectaziaţi. Prin dispoziţia lor izolată, ele amintesc atunci foarte bine celulele glandei interstiţiale şi le putem considera ca aparţinînd acesteia. Dar în acelaşi timp, nu pare îndoielnică originea lor din celulele tecii interne.

Acestea de altfel, la unele specii (cîine, pisică), sînt încărcate de numeroase granulaţii lipoidice.

În afară de formaţiunile descrise, mai trebuie să adăugăm cîteva cuvinte, asupra unei alte formaţiuni, aceea studiată de curînd de către L. Berger, sub numele de *glanda hilului ovarian*. Este vorba de celule identice, după acest autor, cu acelea ale glandei diastematice intra- şi extratesticulare.

Berger le găseşte în toată întinderea hilului ovarian, formînd în mod normal la femeia adultă, un ţesut special. Sînt de mărime mijlocie, au protoplasma granuloasă, în care se pot distinge două zone, una centrală compactă şi alta periferică mai clară. Nucleul este rotund cu cromatina fin reticulată şi cu unul sau doi nucleoli. Celulele au afinităţi cromafine. Ele par să apară la pubertate şi să dispară la menopauză, iar numărul lor nu pare să crească în timpul gravidităţii.

Berger numeşte această formaţiune „organul simpaticotrop al ovarului". Von Winiwarter a descris nişte celule pe care le găseşte în hilul ovarului de făt şi de nou-născut ca şi în mezovarul şi ligamentul larg al acestora. El crede că aceste celule sînt identice cu acelea descrise de autorul precedent la femeia adultă. Berger însă nu împărtăşeşte această părere. Adăugăm că Lewin a observat o glandă a hilului ovarian în două cazuri de psihoză senilă.

Cîteva cuvinte se cuvine să spunem şi asupra *inervaţiei ovarului.*

Akagy, care s-a ocupat în mod amănunţit de studiul acestei probleme, afirmă că nervii pătrund în ovar împreună cu vasele la nivelul hilului. Găseşte şi celule nervoase atît la acest nivel cît şi în interiorul organului. Cele mai multe din fibrele nervoase ale ovarului sînt vasomotorii. Se observă fibre nervoase şi la nivelul foliculilor, dar nu este dovedit că ele străbat şi în interiorul acestora. În corpii galbeni şi între celulele interstiţiale se obsearvă numeroase terminaţii nervoase (pe secţiunile impregnate cu nitrat de argint).

Deosebit de abundente sînt terminaţiile nervoase în teaca internă a foliculilor atretici şi a celor obişnuiţi.

Aceste terminaţii se prezintă sub forma de bulbi sau de puncte. Ultimele sînt cele mai numeroase.

În regiunea superficială a corpilor galbeni, terminaţiile nervoase sînt din contră puţin numeroase.

★

O problemă interesantă este şi aceea a raporturilor cantitative ale diferitelor formaţiuni din ovar.

Din acest punct de vedere avem de semnalat, lucrarea lui Haggström care a studiat ovarele unei femei de 22 de ani, sucombată în

urma unei intoxicaţii cu oxid de carbon. Secţiunile microscopice aveau o grosime de 36 μ. Autorul a găsit că cele două ovare erau de volum inegal. Numărul foliculilor a fost de aproximativ 17 000 în ovarul cel mai mic şi de 20 000 în cel mai voluminos.

Numai 219 foliculi treceau de 100 μ. Toţi ceilalţi erau de dimensiuni mai reduse, cei mai mici fiind cei mai numeroşi.

Lichid folicular nu se găsea decît în 5 din 10 000 de foliculi.

La fiecare 416 foliculi se găseau ovuli cu doi nuclei, ceea ce corespunde cu frecvenţa gemenilor. Foliculi cu 2 ovuli a găsit numai cinci. Numărul total al foliculilor atretici era de aproximativ 12 000, cei mai mulţi, 9 000, fiind mici.

Procentul foliculilor atretici faţă de foliculii mici nu era decît de 2%, iar foliculii atretici ce treceau de 100 μ erau de o sută de ori mai numeroşi decît foliculii de aceleaşi dimensiuni.

Zona pelucidă a părut a fi componentul cel mai rezistent al parenchimului fiind găsită la fiecare 14 foliculi atretici.

Corpii galbeni erau în număr de 4 într-un ovar şi de 5 în celălalt. Aparenţa microscopică arăta că ovulaţia avusese loc alternativ în cele 2 ovare. În ovarul cel mai voluminos a notat 48 corpi albi pe cîtă vreme în cel mai mic, nu erau decît zece. Numărul total al corpilor galbeni şi al celor albi arată că femeia fusese menstruată în ultimii cinci ani.

EMBRIOLOGIA OVARULUI. ATREZIA OVARIANA

Ovarul derivă din tubii lui Pflüger. Aceştia se divid prin strangulare în mai multe fragmente ce conţin celule germinale mari înconjurate de o zonă de celule mici. Din celulele mari derivă ovulele, din cele mici, granuloasa foliculului.

S-a crezut şi se admite în genere că după epoca embrionară nu se mai formează noi foliculi ci numai cei existenţi de la naştere se maturează în cursul vieţii individului.

Cu toate acestea, Allen studiind ovogeneza la şoarecele alb, găseşte că acest proces nu se opreşte în timpul vieţii embrionare, ci din contră, el continuă şi la animalul adult, în tot timpul perioadelor estriene.

Ovarul este de altfel un organ într-o continuă remaniere. Am văzut că foliculii De Graaf, prin dehiscenţa lor, dau naştere la corpii galbeni.

Pe de altă parte, glanda interstiţială ia naştere din aceiaşi foliculi, printr-un alt proces, acela al atreziei foliculare.

Este vorba de un proces de regresie şi degenerescenţă a ovulului, al cărui nucleu se deformează, cromatina se fragmentează, o parte din celulele granuloasei se desprind de peretele folicular, şi plutesc în lichid; multe din ele sufăr o degenerare cromatolitică, după cercetările lui Velloso de Pinho. După acelaşi autor, la unele specii, atrezia are loc prin metaplazia celulelor granuloasei survenită în urma pătrunderii în foliculi a unor muguri conjunctivi-vasculari.

Asami găseşte că la iepure, atrezia foliculară se poate observa atît în foliculii mici, cît şi în cei medii şi mari. In ultimele categorii, atrezia este condiţionată de modificările granuloasei, pe cîtă vreme în foliculii mici, mai mult de acelea ale ovulului. Loeb este de părere că dezvoltarea granuloasei este datorită unei secreţii interne a ovulului.

Ovulaţia ar fi, la rîndul ei, datorită unei enzime analoage cu erepsina. In lichidul folicular, s-ar găsi un ferment proteolitic şi o lipază. Atrezia foliculară ar fi datorită unor enzime.

In definitiv se pare că putem spune că dehiscenţa foliculară şi atrezia foliculilor, recunosc un mecanism apropiat. Cel mai mare număr de foliculi atretici, se observă la nou-născut, apoi în timpul sarcinii, în special în a doua jumătate a ei. In urma atrofiei foliculului, celulele tecii interne îşi măresc volumul, se încarcă cu granulaţii lipoidice, devin rotunde şi dau loc la ceea ce am văzut că se numeşte glanda interstiţială a ovarului.

CITEVA DATE DE MORFOLOGIE COMPARATĂ

Există variaţii destul de însemnate ale ovarului la diferitele specii animale. Aceste variaţii privesc diferitele formaţiuni din ovar, precum şi sediul lor. Astfel, pe cînd la majoritatea speciilor de mamifere, foliculii sînt aşezaţi mai cu seamă la periferia ovarului şi dehiscenţa lor are loc în această regiune, la iapă ea se face mai ales în regiunea hilului (Seaborn şi Champy). Corpul galben la vacă, precum şi la femeie se dezvoltă mai mult în interiorul organului pe cînd la scroafă, unde se formează de altfel corpi galbeni numeroşi, aceştia fac relief la suprafaţa organului dîndu-i o formă plurinodulară. După Hett, corpul galben al păsărilor ar fi mai dezvoltat decît al mamiferelor. Epiteliul folicular persistă încă multă vreme după ovulaţie şi atît vasele cît şi ţesutul conjunctiv se dezvoltă. Acelaşi autor a descris un corp galben mai rudimentar şi la triton. Şi aici el succede ruperii foliculului. Şi în ce priveşte celulele tecii interne există variaţii însemnate. La femeie ele formează un strat mai subţire ca la femelele de cîine sau pisică, spre exemplu. La aceste specii, celulele tecii, în foliculii mai mari, sînt încărcate cu numeroase granulaţii lipoidice.

Glanda interstiţială a cheiropterelor atinge maximul ei, după Athias, în timpul gravidităţii şi al lactaţiei. Toamna are loc regresiunea ei, iar către mijlocul iernii începe o nouă dezvoltare. La animalele tinere, această glandă s-ar dezvolta pe seama stromei conjunctive a ovarului şi numai mai tîrziu pe contul foliculilor atretici.

După Corner, la scroafă, ovulaţia are loc în cursul estrului. Formarea completă a corpilor galbeni se petrece în curs de 17 zile şi rămîne în plină dezvoltare 15—17 zile, suficient pentru nidaţia ovulului.

In cazul cînd nu există un embrion, corpul galben degenerează după 15 zile şi în acelaşi timp se petrec modificări uterine de ordin regresiv.

OVARUL ÎN CURSUL CICLULUI SEXUAL

Funcţia ovarului este ciclică şi această modalitate funcţională imprimă aparatului genital feminin modificări structurale corespunzătoare, pe care Heape le descrie sub numele de *oestrus cicle*. El distinge în acest ciclu 4 faze:

1. *Prooestrus*, 2. *Oestrus*, 3. *Postoestrus* şi 4. *Anoestrus*. Dar nu la toate speciile, se pot distinge toate aceste faze. Mai mulţi autori ca Giwkowith, Courier, Stockard şi Papanicolau, Long şi Evans, Gerlinger s-au ocupat cu studiul fazelor ciclului sexual.

Prima fază coincide cu hiperemia organelor genitale, secreţia vaginală etc., şi are ca corespunzător în structura ovarului, prezenţa de foliculi maturi cu cavitatea destinsă de lichid, teaca internă congestionată şi celulele granuloasei hipertrofiate.

În faza următoare ce coincide cu epoca căldurilor, la animale se produce ruptura foliculilor. În faza de postestru, caracteristica ovarului este dată de evoluţia corpului galben. În fine, în perioada de anestru sau de repaus întîlnim în ovar foliculi primordiali sau pe cale de evoluţie şi uneori, la începutul perioadei, resturi de corpi galbeni din perioada anterioară. În tot cazul este evident că între o fază şi cea precedentă sau următoare, există o continuitate gradată.

La păsări M. Parhon şi unul din noi au observat că, în timp ce în perioada depunerii ouălor se observă în ovar ovule de toate dimensiunile pînă la acea a gălbenuşului complet dezvoltat, la găinile ce clocesc, ovulele ating cel mult, şi rareori, dimensiunile unei alune.

MORFOLOGIA OVARULUI ÎN UNELE STĂRI PATOLOGICE ŞI ÎN ANUMITE CONDIŢII EXPERIMENTALE

Cele mai multe cercetări făcute din acest punct de vedere se referă la leziunile ovarului în afecţiunile aparatului genital.

În prolapsul genital R. Meyer a notat prezenţa degenerescenţei chistice a ovarelor.

În metropatii Kaji, Veit, Heinemann au găsit leziuni, ca îngroşarea zonei corticale, degenerescenţa chistică. Meyer găseşte în metrită de multe ori degenerescenţa chistică a ovarelor. După acest autor, chistele, în care celulele tecii interne nu iau o dezvoltare mare, n-au importanţă. Funcţia corpului galben lipseşte de multe ori în metrită (Brenrecke, Franz, Schröder, Aschner). După Schröder, în astfel de cazuri se observă absenţa ovulaţiei, distrugerea foliculilor şi formarea de ţesut interstiţial abundent.

În mioamele uterine s-a observat un mare număr de foliculi pe cale de dezvoltare şi o înmulţire a foliculilor atretici (Schröder, Meyer, Zucker).

Garlund n-a găsit modificări în ovare în miomul uterin.

Rouville şi Sappey au studiat ovarele femeilor atinse de hemoragii uterine comparativ cu acelea ale femeilor fără această tendinţă. Ei

conchid că menstruaţia este datorită celulelor luteinice din glanda interstiţială şi din corpii galbeni şi că absenţa lor determină amenoreea.

În *amenoree* ovulaţia pare absentă şi ovarul este adeseori micşorat de volum. În *mola hidatiformă* se găsesc chiste luteinice multiloculare, bilaterale (Laflotte).

Geist a examinat ovarele unei femei ce prezenta menoragii şi perioade de amenoree. El n-a găsit alte modificări decît absenţa corpilor galbeni.

În leziunile inflamatorii ale ovarelor, Schröder observă toate stadiile acestor leziuni pînă la abces.

Maturaţia foliculilor poate fi suspendată.

După histerectomie, Kross, în cercetările sale experimentale pe şobolani, observă că degenerescenţa chistică a ovarului este aşa de însemnată încît este preferabil să se extirpe şi ovarele în cazurile cînd se practică această operaţie.

Polak a observat de altfel astfel de modificări după această intervenţie şi în specia umană.

În *stările de virilism* se pot de asemenea întîlni leziuni ovariene.

Alberti a publicat un astfel de caz la o fată de 20 de ani, care a sucombat în urma unei intervenţii asupra ovarului drept. Tumoarea avea dimensiunile unui cap de copil, era de consistenţă dură, avea structura unui chist pseudomembranos, multilocular, foarte hemoragic. Ovarul stîng nu prezenta alteraţii. Un caz cu totul analog a putut fi studiat de curînd de unul din noi la Maternitatea din Capitală, graţie amabilităţii prof. N. Gheorghiu.

În acest caz, în pereţii chistelor am întîlnit numeroase celule încărcate cu granulaţii lipoidice.

Leziunile ovariene au mai fost studiate şi în alte boli. Astfel, Fehling, Rossier, în *osteomalacie,* au observat o congestie a ovarelor; Schottländer şi Bulius, Wallart au găsit o înmulţire a foliculilor atretici şi o glandă interstiţială dezvoltată. Lahm nu găseşte decît o uşoară degenerescenţă chistică. Spirito, examinînd conţinutul în lipoizi al ovarelor în cazuri de osteomalacie şi în alte cazuri de la femei în diferite perioade ale activităţii sexuale, conchide că nu este locul să atribuim o importanţă deosebită conţinutului în lipoizi al acestor organe.

Psihiatrii au dat o atenţie deosebită studiului ovarului. Astfel, în *demenţa precoce,* Obregia, Parhon şi Urechia au observat pe lîngă glande cu structura modificată (scăderea numărului foliculilor), altele cu aparenţă normală.

Laura Förster găseşte, mai cu seamă, scăderea numărului foliculilor în cazurile de demenţă precoce. Aceeaşi constatare precum şi scăderea cantităţii de lipoizi o face mai recent Charlotte Ballif, iar Müntzer şi Pollak notează degenerescenţa chistică a ovarelor. Constanţa Parhon, în cazul pe care l-a studiat, a găsit foliculi primordiali relativ numeroşi, precum şi foliculi de mărime mijlocie cu celulele tecii interne încărcate cu lipoizi. Glanda interstiţială nu era dezvoltată. Laura Förster a observat scăderea numărului foliculilor şi în *manie.* Ch. Ballif n-a găsit ni-

mic particular de notat — în acest sindrom — din punctul de vedere al cantităţii lipoizilor.

În *melancolie,* Laura Förster găseşte pe lîngă scăderea numărului foliculilor, îngroşarea pereţilor vaselor şi abundenţa ţesutului fibros. Autoarea crede că în multe din aceste cazuri era vorba de faza depresivă a psihozei maniaco-depresive.

Ch. Ballif, examinînd ovarele într-un caz de melancolie anxioasă cu guşă, găseşte o mare cantitate de lipoizi în corpii galbeni, ţesutul interstiţial şi chiar în foliculi. Numărul total al foliculilor era însemnat, deşi bolnava avusese vîrsta de 34 de ani. În alt caz de melancolie a găsit din contra o reducere a numărului foliculilor.

În *epilepsie,* Claude şi Schmiergeld găsesc alteraţii ale ovarelor constînd în reducerea numerică a foliculilor, prezenţa de chiste, leziuni sclerotice. Ch. Ballif găseşte de asemenea numărul foliculilor ceva mai scăzut. Din punctul de vedere al abundenţei lipoizilor n-a găsit nimic demn de notat. În 2 cazuri de epilepsie, Constanţa Parhon a observat că foliculii nu erau prea numeroşi într-unul din ele (16 ani) şi destul de rari în al doilea (28 de ani). În primul a observat şi un folicul matur; interstiţiala era puţin dezvoltată. În cazul al doilea se notau şi cîţiva foliculi mari chistici, precum şi prezenţa unui corp galben. Corpi galbeni abundenţi existau în ovarele unei femei atinse de epilepsie cu tipul zis menstrual şi care au fost examinate (după extirparea lor operatorie) de unul din noi cu Z. Caraman.

În cazurile de epilepsie cu imbecilitate, Laura Förster găseşte tipuri variabile, uneori o involuţie precoce, alteori ovare de aspect normal. Ch. Ballif la o fată (11 ani) idioată şi epileptică observă un mare număr de foliculi.

În *demenţa senilă,* C. I. Parhon a putut întîlni încă foliculi primitivi sau maturi, precum şi celule ale glandei interstiţiale, n-a întîlnit însă corpi galbeni în cazurile puţin numeroase, ce a avut ocazia să examineze. Ch. Ballif a găsit cantitatea de lipoizi scăzută, foliculi în degenerescenţă chistică şi un număr destul de însemnat de corpi albi.

Într-un caz de *psihoză puerperală,* am găsit absenţa foliculilor maturi şi a corpilor galbeni. Din contră se observau cicatricele acestora şi un număr nu prea mare de foliculi tineri. Într-o anumită regiune se observau numeroase celule pline cu granulaţii de culoare cafeniu-deschis, risipite în mijlocul stromei conjunctive şi pe care le-am considerat ca aparţinînd glandei interstiţiale, punct de vedere pe care l-am revizuit ulterior.

În *pelagră* acelaşi autor a întîlnit fie numai foliculi primordiali, fie absenţa foliculilor, ca şi a corpilor galbeni. Absenţa aproape completă a foliculilor cu rare celule interstiţiale a fost observată şi de Constanţa Parhon într-un caz de pelagră cu alcoolism şi tuberculoză ganglionară. Corpii albi şi tunica elastică a arterelor s-au colorat în acest caz cu Sudan.

În *paralizia generală,* Venturi găseşte de multe ori atrofia ovarelor. Parhon şi Goldstein la o femeie paralitică cu *fenomene de virilism* găsesc de asemenea lipsa foliculilor şi a corpilor galbeni. Schmiergeld

găseşte într-un caz scleroză şi formaţii chistice, în altul scleroza şi atrofia ovarelor. Leziuni de acelaşi ordin (scleroză, scăderea numărului foliculilor) au fost observate şi de Laura Förster. Foliculii erau puţin numeroşi, dar glanda interstiţială relativ dezvoltată într-un caz de paralizie generală examinat mai recent de Constanţa Parhon.

Intr-un caz de *hirsutism* cu *confuzie mintală,* Constanţa Parhon a găsit foliculii De Graaf foarte rari, şi numeroşi corpi albi, dintre care unii au prins intens coloraţia cu Sudan, tot astfel pereţii vaselor. Se observă şi un oarecare număr de celule interstiţiale risipite în ţesutul ovarian (femeie de 56 de ani).

Intr-un caz de *encefalită epidemică,* Constanţa Parhon a observat mulţi foliculi maturi, ale căror celule granuloase s-au desprins în cea mai mare parte. In cavitatea foliculului se observă albumina coagulată cu un aspect reticulat. Celulele tecii interne ale acestor foliculi conţin granulaţii lipoidice. Tot astfel celulele tecii interne a unor foliculi atretici. Foliculii primordiali sînt rari.

Ovarul în intoxicaţii. Jastram a studiat acţiunea iodurului de potasiu asupra ovarelor căţeluşelor tinere (4—7 săptămîni). Doza a fost de 3 g pe zi. Autorul a observat proliferarea ţesutului conjunctiv fără modificări în elementele foliculare.

Ovarul în infecţii. In afară de leziunile inflamatorii, infecţiile pot determina leziuni degenerative şi în special lipsa de evoluţie a foliculilor primitivi. Aceasta explică amenoreea frecventă în unele boli infecţioase cronice, cum este tuberculoza spre exemplu.

Acţiunea razelor X asupra ovarului. Problema aceasta a fost studiată de numeroşi autori uneori cu rezultate divergente.

Lacassagne consideră divergenţele ca fiind determinate de tehnica întrebuinţată, de specia, vîrsta, mărimea animalului în experienţă, de durata de timp ce s-a scurs între iradiere şi examenul histologic al organului.

Se poate afirma că acţiunea razelor variază cu intensitatea tratamentului. In cazul unei iradieri nu prea intense se observă fenomene de excitaţie a funcţiilor ovariene. Din contră, cînd tratamentul este intens şi de lungă durată observă fenomene atrofice din partea ovarului.

Aparatul folicular este cel mai sensibil, pe cîtă vreme glanda interstiţială este mai rezistentă.

Bouin, Ancel şi Villemin au obţinut atrezia aparatului folicular şi conservarea glandei interstiţiale prin iradierea ovarelor la iepuroaică.

Steinach, Holzknecht observă aceleaşi fenomene la cobăiţă. Cu o doză mai puternică se poate obţine însă şi distrugerea glandei interstiţiale.

Hussy şi Wallart în cazuri de iradieri ale ovarelor pentru fibrom uterin observă o multiplicare a acestor celule.

După Rifferscheid, foliculii maturi sînt cei mai sensibili.

Fellner şi Neumann observă că corpul galben este mai rezistent faţă de razele Röntgen; totuşi degenerează şi el după iradiere.

Nürnberg studiind modificările produse în protoplasma celulară după iradiere găseşte că protoplasma îşi pierde structura granulară şi se

prezintă sub forma de bastonaşe sau fragmente mai mari. Acţiunea iradierilor cu radiu trebuie apropiată de aceea a razelor Röntgen. Katzareff şi Molow, supunînd ovarele de cobăiţă la iradieri prin radiu, observă pe lîngă o congestie neîndoielnică, o degenerescenţă hialină granulară şi vacuolară. Dozele mici au produs leziuni mai uşoare. Adeseori ovarele devin chistice. Tsukahara găseşte de asemenea alteraţii în special în foliculii maturi.

Weiss n-a putut observa modificări în structura ovarelor iepurilor de casă, sub influenţa radiaţiilor de radiu.

Structura ovarelor transplantate. Mai mulţi autori s-au ocupat cu studiul acestei probleme. Astfel, Pettinari, în mod experimental, a observat că maturarea foliculilor cu formarea de corpi galbeni, poate să aibă loc în ovarele autotransplantate, pe cîtă vreme în cele heterotransplantate se observă atrezia foliculilor.

Rheaume, examinînd la o femeie ovarele autotransplantate 5 ani după operaţie, le-a găsit reduse cam la jumătate din volumul anterior, totuşi cu vase abundente şi fără leziuni însemnate. Retterer şi Woronoff au constatat degenerarea ovarelor transplantate la un interval de 33 de zile şi respectiv 19 luni, de la transplantare.

Loeb găseşte că în ovarele transplantate la şobolan, foliculii De Graaf ajung la maturaţie şi la formarea de corpi galbeni. Aceasta atît în cazul cînd transplantarea are loc la femei, cît şi atunci cînd are loc la masculi.

Moore găseşte că foliculii unui ovar transplantat la un şobolan cu un testicul, persistă încă 8 luni după operaţie. După Long şi Evans, ovarele tinere transplantate la femelele adulte ajung la maturaţie în 6—8 zile. Lăsate în loc, maturaţia n-ar fi avut loc decît cu o lună sau două mai tîrziu.

Müller a examinat un ovar provenind dintr-o izotransplantare şi care devenise dureros şi mărit de volum în timp ce apăruse o metroragie. În acel caz a găsit, pe lîngă un corp galben activ, un chist conţinînd un lichid limpede în cantitate aproximativ de 100 g. Metroragia s-a oprit după cîteva zile de la ablaţia organului.

Ţesutul ovarian cultivat in vitro. Brugnatelli cultivînd *in vitro,* ovar în stare de repaus sau în perioada estrului, găseşte că în ultimul caz se dezvoltă celulele luteinice, pe cîtă vreme în primul, nu cresc decît celule interstiţiale.

Ovarele la animalele în parabioză. Yatsu a găsit că în ovarele femelelor în parabioză cîţiva foliculi se dezvoltă în mod normal formîndu-se şi corpi galbeni, pe cîtă vreme cei mai mulţi dintre ei încearcă modificări regresive nespecifice.

În ovarele femelelor în parabioză între ele, din contră nici un folicul nu s-a dezvoltat în mod normal (formaţiuni chistice) şi nu a dat loc la corpi galbeni. În schimb glanda interstiţială s-a dezvoltat în mod abundent.

Ovarul în hermafroditismul clinic şi experimental. În mod excepţional ovarul poate fi observat coexistînd cu un testicul la acelaşi individ.

Aceste cazuri poartă numele de hermafroditism adevărat. Un astfel de exemplu este cazul relatat de Lesert, referitor la un individ ce poseda cîte un exemplar din glandele genitale ale fiecărui sex. In acest caz ovarul conţinea corpi galbeni şi foliculi în toate stadiile de dezvoltare. In mod experimental, Lipschütz, Sand, Moore au văzut că ovarul şi testiculul transplantate la acelaşi individ, pot conţine elemente funcţionale.

Ovarele în stările de subnutriţie. In aceste stări Loeb găseşte în ovar un aspect analog cu acela observat după excizia corpilor galbeni. Vitalitatea foliculilor este diminuată, devin atretici înainte de a ajunge la dezvoltarea mijlocie. Mai întîi sînt afectate elementele epiteliale ale granuloasei, apoi într-un grad mai mic, ţesutul conjunctiv. Ovarul prezintă foliculi mici în timpul în care ar trebui să se găsească foliculi voluminoşi. Autorul numeşte aceste organe ovare hipotipice.

După Iscovescu această glandă se hipertrofiază în urma administrării unor anumiţi lipoizi extraşi din ovar.

Papanicolau a observat că injecţiile de extract de corp galben împiedică ovulaţia şi formarea de noi corpi galbeni.

Haberlandt găseşte că injecţiile de doze mari de extract de corp galben nu dau un rezultat pozitiv în ce priveşte sterilizarea femelelor. Din contră un astfel de rezultat se poate obţine injectînd optone (produse de dezdoire) ovariene de la femelele gravide sau extracte placentare din organe luate în a doua jumătate a sarcinii.

FUNCŢIA CICLICĂ A OVARULUI ŞI MODIFICĂRILE PARALELE ALE ORGANELOR GENITALE ŞI ALE GLANDEI MAMARE

Am văzut că ovarul are o funcţie ciclică. Fiecare perioadă cît şi fiecare din fazele ei are o durată proprie pentru fiecare specie aparte.

După Long şi Evans la femela de şobolan ciclul durează 4—5 zile. Acelaşi interval de timp îl găseşte Allen la femela de şoarece. Stockard şi Papanicolau, Ishi, Sale găsesc durata ciclului de 14—15 zile la cobai, pe cîtă vreme la vacă, ciclul durează 19—21 de zile (Kupffer, Zietschmann, Murphey), la scroafă 21 de zile (Giwkowitz, Corner, Snyder), la macac 27 de zile (Corner) şi la femeie 28 de zile.

Evoluţia ciclurilor se face după Loeb cu atît mai repede cu cît sînt mai multe cicluri anuale.

Frecvenţa şi chiar durata ciclurilor sînt influenţate de o serie de factori, ca starea de nutriţie a animalului, frigul, anotimpurile, starea de domesticitate etc.

Evans şi Bishof, hrănind şobolanii cu alimente sărace în vitamine, au putut să împiedice dehiscenţa foliculului. Long şi Evans pe de altă parte, excitînd colul uterin, au putut să prelungească existenţa corpului galben. Loeb, excizînd coarnele uterine, prelungeşte ciclul estrian la 60—80 de zile în loc de 14—15. Corpul galben persistă în tot acest timp. Hartmann n-a putut însă confirma faptul acesta la oposum.

După Heape femelele se pot împărţi în monoestriene şi poliestriene, după cum există un singur ciclu pentru o perioadă de activitate sexuală sau poliestriene a căror perioadă de activitate sexuală se prelungeşte în tot cursul anului.

De asemenea s-a constatat că la unele animale ovulaţia este spontană, iar la altele nu se produce decît în urma împerecherii.

Dacă aceasta n-a avut loc, foliculul degenerează şi corpul galben nu se formează.

În acest caz evident că ciclul nu este complet, căci faza corespunzătoare evoluţiei corpului galben lipseşte.

Am văzut deja împărţirea în 4 faze a ciclului estrian de către Heape. Allen împarte acelaşi ciclu în două faze, una anabolică în care epiteliul uterin este bine dezvoltat şi alta catabolică în care se observă din contra involuţia acestui epiteliu. Ovulaţia are loc între aceste două perioade.

Şi Courrier distinge două faze separate de evoluţie: 1) faza foliculară ce corespunde evoluţiei foliculului şi 2) faza luteinică ce corespunde evoluţiei corpului galben. Atît în cursul sarcinii cît şi în acela al lactaţiei, funcţia ciclică este suspendată.

Vom studia acum modificările organelor genitale şi pe acelea ale organismului, în general, în raport cu funcţia ciclică a ovarului.

Modificările vaginului. La unele mamifere s-a observat în timpul repausului sexual formarea unei membrane care închide orificiul vaginal (Legallois, Lataste, Stockard şi Papanicolau, Courrier).

Salvioli, Retterer, Tourneux au observat variaţii în structura epiteliului vaginului în diferitele perioade ale vieţii genitale, dar le-au pus în raport cu sarcina. Moreau, Lataste au văzut însă că aceste modificări se produc şi în afară de sarcină şi ultimul autor stabileşte că modificările ritmice ale mucoasei vaginale sînt în legătură cu funcţia ovarului.

Ultimul autor ca şi Königstein observă că vaginul rozătoarelor prezintă un epiteliu pavimentos în epoca împerecherii şi un epiteliu cilindric în perioada de repaus sexual.

În perioada ce precede pe aceea a căldurilor şi care în nomenclatura lui Heape corespunde proestrului, Lataste găseşte o multiplicare a epiteliului vaginal.

Stockard şi Papanicolau au introdus o metodă specială de examen al secreţiei vaginale. Ei disting la cobăiţă patru faze ale ciclului vaginal. Reţinem că în perioada I (a foliculilor maturi), au găsit o secreţie mucoasă abundentă şi celule epiteliale descuamate. În această fază se observă şi o migraţie de leucocite polinucleare în pătura epitelială a vaginului.

Lang şi Evans, la şobolan, disting cinci faze, dintre care prima este stadiul preparator pe care-l numesc stadiul O. Urmează stadiul, cu epiteliul vaginal înalt, iar în stratul profund apar celule cornoase. Lichidul vaginal conţine celule de aspect vacuolar, provenind din straturile celulare superficiale. Mai tîrziu însă autorii au confundat aceste două faze.

În stadiul următor, celulele superficiale se descuamează iar stratul cornos devine superficial.

Selle, la cobăiţă, descrie patru faze. Şi el notează în primul stadiu epiteliul vaginal înalt cu celule keratinizate sub pătura superficială a epiteliului şi cu celule vacuolare în secreţia vaginală.

Allen la şoricioaică, în faza de proestru, notează o îngroşare a epiteliului vaginal.

Tsu Zong Yung la iepuroaică, în faza de proestru, observă congestie şi edem în corionul mucoasei vaginale, iar în pătura profundă a epiteliului celule poliedrice în proliferare. În stratul profund se mai găsesc încă celule cilindrice. În această fază există o acumulare de lichid vaginal (Ancel şi Vintemberger).

Courrier, studiind la cobăiţă epiteliul vaginal (femelă de 40 de zile, cu foliculi voluminoşi în ovar), găseşte o îngroşare a păturii profunde şi numeroase figuri cinetice în celulele acestei zone.

La cîrtiţă, animal cu un singur ciclu anual, găseşte o multiplicare a celulelor epiteliului vaginal în faza în care ovarul conţine foliculi maturi. Acelaşi lucru la arici, care de asemenea este un animal monoestrian.

La cheiroptere — după acelaşi autor — faza foliculară durează în tot timpul hibernaţiei. În acest interval el găseşte o proliferare şi o keratinizare a epiteliului, aşa încît lumenul vaginal poate fi complet obliterat.

Courrier, contrariu lui Allen, Marschall şi Wood, nu crede că fenomenele proestriene sînt sub dependenţa foliculilor maturi din ovar, deoarece la cheiroptere, în timpul hibernaţiei, foliculii nu sînt maturi şi nu conţin încă lichid folicular. La rinolofide, la care se observă pe partea anterioară a vaginului o depresiune căptuşită cu un epiteliu pavimentos subţire, Courrier găseşte acest epiteliu îngroşat în timpul iernii. Gerlinger, la căţea în faza corespunzătoare proestrului, observă congestia vulvei şi o secreţie vaginală mucoasă ce devine sanguinolentă. Fenomenele se accentuează în momentul ruperii foliculului.

Stockard şi Papanicolau observă în faza a doua, cînd foliculii se rup, o congestie a pereţilor vaginali, migraţie leucocitară, secreţie vaginală groasă cu aspect cremos şi cu numeroase celule epiteliale descuamate.

Long şi Evans, în perioada de ovulaţie (stadiul 3), observă că pătura cornoasă dispare şi apar leucocite. După Allen, prezenţa de celule cornoase în secreţia vaginală denotă dehiscenţa foliculului.

Ruperea foliculului e urmată de formarea corpului galben în ovar. În faza de formare a acestuia Stockard şi Papanicolau au observat la cobăiţă o secreţie seroasă a vaginului conţinînd numeroase leucocite.

Aceşti autori observă, în mod inconstant, un al 4-lea stadiu caracterizat printr-o uşoară hemoragie vaginală.

Leucocitele dispar din vagin înainte de apariţia ciclului următor.

Long şi Evans, la şobolan, descriu un stadiu 4 ce corespunde perioadei de formare a corpului galben şi un stadiu 5 cînd corpul galben este în perioada de stare. În acest timp epiteliul este plat, format din

celule turtite, iar secreţia conţine leucocite şi celule epiteliale. În urmă leucocitele dispar şi celulele epiteliale se regenerează.

La şoricioaică, Allen găseşte o invazie leucocitară în perioada ce urmează dehiscenţei foliculare şi pe care o numeşte metaestru. În faza următoare de diestru epiteliul vaginal este puţin înalt şi infiltrat de leucocite.

Courrier, în faza luteinică, găseşte la cobăiţă, la începutul fazei, pătura mucoasă descuamată şi epiteliul pavimentos stratificat infiltrat de leucocite. În perioada de stare a corpului galben secreţia vaginală are un aspect cremos, iar epiteliul este foarte subţire, constituit dintr-o pătură profundă formată din elemente mici, şi alta superficială ale cărei elemente se vor transforma în celule mucoase, reconstituind astfel epiteliul.

În ce priveşte animalele a căror ovulaţie nu se produce decît în urma împerecherii, Tsu Zong Yung observă că în cazul cînd ovulaţia nu are loc, foliculul degenerează şi atunci epiteliul se descuamează încet şi apare un strat de celule cu cili vibratili ; în urmă cilii cad şi celulele se transformă în celule mucoase.

Din contră, dacă ruptura foliculului se produce se formează un corp galben. În acest caz celulele poliedrice se descuamează şi se formează o pătură de celule cilindrice mucoase, supercifială, şi alta profundă cu celule mici, care rămîn astfel în tot timpul repausului. Uneori se observă o invazie leucocitară, care dispare o dată cu corpul galben.

Dacă ovarul este fecundat şi sarcina are loc, se produce, după Tourneaux la cîrtiţă, o transformare mucoasă a epiteliului. La iepuroaică autorul chinez, mai sus citat, observă că epiteliul vaginal este format în timpul sarcinii din celule înalte cu secreţie activă, precum şi de o invazie de leucocite polinucleare, care cad în vagin, a cărui secreţie are un aspect mucos.

Courrier la cobăiţă, în a doua fază a gravidităţii, găseşte epiteliul vaginal în stare de repaus. Corner, examinînd secreţia vaginală la macac, constată în prima fază a perioadei intermenstruale celule epiteliale puţine şi leucocite numeroase ; în perioada mijlocie leucocitele dispar. În ultima fază a acestei stări, autorul găseşte celule epiteliale numeroase şi o descuamaţie intensă.

Modificările uterine în ciclul sexual. Ancel şi Bouin la iepuroaică, în epoca căldurilor, găsesc o congestie a uterului, corionul mucoasei îngroşat, iar epiteliul cu invaginaţii glanduliforme.

Girkowitch, Regaud şi Dubreuil, Hill şi O'Donoghue, Loeb, Stockard şi Papanicolau etc., studiind diferite specii de mamifere, au constatat de asemenea o hipertrofie a uterului, hiperemia corionului mucoasei, dezvoltarea invaginaţiilor glanduliforme în epoca în care ovarul are foliculi maturi.

Courrier, la scroafă în timpul estrului, găseşte celule epiteliale joase cu protoplasmă puţină, iar corionul conţine leucocite polinucleare.

Long şi Evans, la şobolani, găsesc uterul hiperemiat cu secreţie abundentă în perioada de maturaţie a foliculilor ; în urmă se produce o degenerare vasculară a epiteliului.

Allen, la şoricioaică, găseşte epiteliul bine dezvoltat în această perioadă.

Courrier, Gerliger găsesc congestia şi hipertrofia uterului precum şi hipertrofia epiteliului şi a glandelor mucoase. Ei găsesc granulaţii secretorii în celulele glandulare.

Fenomenele acestea se accentuează în timpul evoluţiei corpilor galbeni. Ancel şi Bouin admit că faza aceasta prepară nidaţia oului şi că este condiţionată de corpul galben.

Girkowitch, la scroafă, observă în timpul fazei luteinice un epiteliu scurt, sinciţial.

După ovulaţie congestia scade, însă glandele se prezintă foarte dezvoltate (Keller, Marschall şi Halnan).

Gerlinger, studiind modificările ce au loc în mucoasa uterină, la căţea în timpul evoluţiei corpului galben, găseşte că în acest timp congestia scade, dar uterul rămîne mărit şi mucoasa hipertrofiată, prezentînd două zone una profundă şi spongioasă, o a doua compactă, superficială. Epiteliul este mai înalt decît în perioada anterioară. Formaţiunile glandulare sînt dezvoltate, dar activitatea secretorie descreşte şi se observă apariţia de granulaţii lipoidice în celule.

În perioada de stare a corpului galben, zona compactă prezintă vilozităţi, celulele se măresc, endoplasma pare vacuolizată şi conţine granulaţii lipoidice. Nucleul este situat aproape de polul apical. În zona spongioasă numărul fundurilor de sac glandulare scade, celulele conţin protoplasmă puţină, fără granulaţii secretorii. În lumenul glandelor se întîlnesc resturile produselor de secreţie şi celule în degenerescenţă.

În perioada de regresiune a corpului galben Gerlinger găseşte că mucoasa uterină regresează, celulele zonei superficiale se descuamează şi se lichefiază sub influenţa leucocitelor sau prin autoliză. Glandele zonei spongioase se micşorează. În urmă mucoasa se regenerează formîndu-se un epiteliu cilindric caracteristic fazei de repaus.

Deci paralel cu regresiunea corpului galben se observă degenerarea epiteliului ale cărui celule se descuamă şi se elimină, apoi epiteliul revine la starea de repaus. Aceasta în cazul cînd oul nu este fecundat. Cînd fecundaţia are loc, corpul galben persistă, iar mucoasa se dezvoltă formînd caduca.

După Bouin, fenomenele ce se produc în prima parte a postestrului prepară mucoasa uterină pentru nidaţie. Ancel şi Bouin le consideră ca depinzînd de corpul galben. Ei reuşesc să le facă să dispară distrugînd corpii galbeni. Fraenkel admite de asemenea că aceste formaţiuni determină nidaţia oului.

Gerlinger, distrugînd corpii galbeni puţin după ovulaţie, provoacă oprirea fenomenelor preparatorii.

Regaud şi Dubreuil nu admit însă că aceste din urmă fenomene ar fi provocate de corpul galben.

Şi în ce priveşte contracţiile uterine se observă modificări în cursul ciclului sexual (Blair, Keye, Corner, Hartmann). Astfel, în cursul fazei foliculare uterul are contracţii spontane lente, pe cîtă vreme Courrier, în cursul fazei luteinice, găseşte contracţii repezi. Totuşi, Frank,

Bonham şi Gustavsohn, servindu-se de extracte ovariene, găsesc că extractele active de lichid folicular, de corp galben şi de placentă au efecte identice.

La rîndul lor Clark, Knaus şi Parker au găsit că ritmul de conducere al undelor de contracţie ale uterului de şobolan variază în mod considerabil; repede în perioada estrală şi în timpul sarcinii, lent în timpul perioadei diestrale. În timpul primelor stări undele de contracţie străbat uterul întreg, pe cîtă vreme în ultima perioadă ele se epuizează repede şi cele două extremităţi ale uterului se contractă, de regulă, cu un ritm independent. Nu există însă o relaţie directă între frecvenţa contracţiilor şi stadiul ciclului estrian.

Modificările oviductului. Moreaux a pus în evidenţă transformările ciclice ale epiteliului tubar la iepuroaică şi a stabilit că aceste modificări sînt în raport cu funcţia ovarului.

În momentul în care acesta conţine foliculi maturi, Moreaux găseşte că celulele epiteliale ale trompei secretă în mod activ. Courrier şi Gerlinger, la căţea, găsesc în porţiunea internă a trompei celule epiteliale înalte, dintre care unele cu cili vibratili. Celulele se găsesc în activitate secretorie. La căţea, precum am văzut, corpul galben începe să se formeze înainte de ruperea foliculului.

Celulele cu cili vibratili şi cele lipsite de aceste formaţiuni, reprezintă după Courrier două faze evolutive ale aceluiaşi element.

În porţiunea externă a oviductului autorii găsesc celule puţin înalte cu cili vibratili, cu condriomul filamentos şi fără semne de secreţie.

Mai descriu celule care la un moment dat pierd cilii vibratili şi se desprind de epiteliu. Acestea din urmă ar fi analoage cu cele descrise de Trommel sub numele de „Stiftchenzellen" (Courrier). Ultimul autor le numeşte celule intermediare. Fenomenul acesta, descris şi de Nicolas, Weber, Keller, nu este specific trompei.

Spack, la scroafă, găseşte de asemenea în perioada în care ovarul conţine foliculi maturi, epiteliul oviductului înalt, celulele conţinînd produse de secreţie.

După Spack, în momentul rupturii foliculului există o excreţie a acestor producte. Pentru Moreaux din contră excreţia ar fi sub dependenţa corpului galben, iar Courrier admite că atît secreţia cît şi excreţia celulelor tubare sînt sub dependenţa stadiului folicular.

Acest autor, studiind mai multe specii de maimuţe, regăseşte fenomenele secretorii ale celulelor epiteliale ale trompei în faza foliculară. La cobăiţă găseşte fenomene secretorii în trompă şi înainte de pubertate. Aceste fenomene persistă de asemenea mult timp după castraţie. Autorul nu găseşte un ritm glandular precis la acest animal. În faza foliculară contracţiile tubare sînt repezi (Seckinger).

În perioada în care ovarul conţine corpi galbeni, după majoritatea autorilor, celulele trompei excretă produsele elaborate. Moreaux observă acest fapt la iepuroaică. După excreţie epiteliul se reface, intră în perioada de repaus, iar celulele prezintă cili vibratili.

Courrier şi Gerlinger — la căţea şi în perioada luteinică — descriu în partea externă a trompei celule intermediare a căror expulsie

este cea mai intensă; în segmentul intern al trompei celulele sînt destul de înalte, condriomul este mai puţin dens, iar cilii vibratili lipsesc. Nu se observă semne de activitate secretorie. Epiteliul revine la starea de repaus.

În timpul perioadei de activitate a corpului galben contracţiile uterine sînt lente, după observaţiile lui Seckinger.

În timpul sarcinii epiteliul tubar este în repaus.

După cei mai mulţi autori acceptarea masculului are loc în perioada existenţei foliculului matur în ovar. Ancel şi Vintemberger observă însă că iepuroaicele acceptă masculul şi în perioada de repaus.

Primatele ocupă un loc aparte referitor la modificările tractului genital, la ele adăugîndu-se menstruaţia. În ce priveşte raportul ultimei cu ovarul, Villemin, Fraenkel ajung la concluzia că menstruaţia se produce în perioada de stare a corpului galben, ovulaţia avînd loc în perioada intermenstruală.

Ulterior s-a adeverit însă (Mayer şi Ruge) că perioada de activitate a corpului galben coincide cu epoca premenstruală şi că menstruaţia se produce în timpul regresiunii corpului galben. Acelaşi fapt îl constată Corner la *Macacus rhesus*. La acest animal ovulaţia precedă cu 12—15 zile menstruaţia.

Watrin, la femeie, găseşte că transformările premenstruale ale uterului au loc în timpul evoluţiei corpului galben, iar menstruaţia în epoca de regresiune a acestuia. Ovulaţia se produce după 8 zile de la încetarea menstruaţiei.

Autorul observă că în cazul de excizie a corpului galben, după ce acesta a produs hiperplazia mucoasei uterine, se produce o scurgere sanguină 24 ore după operaţie. Acelaşi fenomen a fost notat de noi şi după castraţia propriu-zisă la femeie. Schickele nu admite un paralelism între starea mucoasei uterine şi prezenţa sau absenţa corpilor galbeni. Menstruaţia poate apare, după acest autor, şi în absenţa corpilor galbeni. El a găsit, la om, corpul galben în plină dezvoltare, o săptămînă după terminarea menstruaţiei. După Ramirez, corpul galben nu se găseşte la începutul menstruaţiei nici la începutul epocii căldurilor la animale.

Din contră găseşte condriomul celulelor interstiţiale ale ovarului în activitate.

Secreţia acestor celule ar produce simptomele catameniale şi ar fi eliminată prin sîngele menstrual. După Ramirez, modificările uterului în timpul căldurilor sînt comparabile acelora din timpul menstruaţiei. Din studiul uterului şi detritusurilor menstruale autorul ajunge la concluzia că o substanţă de origine ovariană produce citoliza mucoasei uterine. Schickele admite că ovulaţia poate avea loc în orice moment în intervalul intermenstrual, dar de obicei se produce între a 8-a şi a 21-a zi. Aceleaşi modificări s-ar produce la nivelul uterului şi-a glandei mamare şi în absenţa dehiscenţei foliculului şi deci a corpului galben.

Zondek şi Ascheim găsesc lipsa hormonului specific în corpul galben în faza postmentruală. Foliculii nu conţin de asemenea hormonul sau foarte puţin. În faza intermenstruală acesta există, din contră, atît în peretele foliculului matur cît şi în lichidul folicular. Concentrarea

cea mai mare în hormoni o găsesc în corpul galben în perioada pregravidică. In corpul galben gravidic se găseşte de asemenea substanţa specifică. In timpul menstruaţiei hormonul din corpul galben scade. Aceşti autori ajung la concluzia că producţia hormonului este ciclică. In ceea ce priveşte modificările tractului genital, Fröscher constată modificări ciclice în trompă şi găseşte în perioada premenstruală şi în cea menstruală numeroase glande în activitate secretorie. In faza postmenstruală secreţia celulelor dispare. Snyder descrie două faze în evoluţia epiteliului tubar : în perioada intermenstruală celulele epiteliului sînt înalte, în cea menstruală din contră autorul găseşte celule joase şi expulzare de celule intercalare.

Adăugăm aici că M. Parhon şi unul din noi au observat că păsările în timpul depunerii ouălor prezintă oviductul turgescent şi mult dezvoltat pe cîtă vreme în epoca de repaus sexual şi în aceea de clocire oviductul este mult redus.

Vom vorbi acum despre *raporturile şi variaţiile glandei mamare în raport cu starea funcţională a ovarului.* Ancel şi Bouin, la iepuroaică, găsesc o hiperemie a glandei mamare în momentul maturaţiei foliculului. Loeb şi Hesselbberg, Sutter, Hartmann confirmă această observaţie. Cei doi autori francezi, în prima fază a gravidităţii, descriu o fază de dezvoltare a glandei, iar în a doua jumătate o fază în care glanda mamară prezintă fenomene secretorii. Dacă graviditatea lipseşte şi totuşi foliculul a fost rupt glanda se dezvoltă în primele 14 zile ce urmează rupturii foliculului ; în urmă urmează o fază de regresiune. Nu este nici o îndoială că aceste fenomene sînt în raport cu starea funcţională a ovarului. In ceea ce priveşte mecanismul prin care acest organ influenţează glanda mamară, Pouchet, Pflüger au admis că este vorba de un fenomen reflex determinat de compresia foliculilor maturi asupra terminaţiilor nervoase din ovar. Experienţele, graţie cărora s-au provocat fenomenele oestrului prin transplantare de ţesut ovarian sau prin injecţii de extracte de ovar la animale castrate, fac însă neîndoelnică o acţiune umorală.

Vom reveni mai departe asupra acestor experienţe. Autorii nu sînt însă de acord asupra determinismului fenomenelor ciclice ale tractului genital. Astfel Villemin, Stockard şi Papanicolau atribuie corpului galben fenomenele de estru. Allen le atribuie fie lichidul folicular, fie foliculului matur. După Courrier, fenomenele estrale aparţin fazei foliculare. După Marshal, Van der Stricht, estrul ar fi datorit secreţiei glandei interstiţiale a ovarului.

Funcţia ciclică a ovarului nu dă loc numai la transformările tractului genital şi ale glandei mamare, ci întreg organismul suferă modificări. Astfel, Chvostek observă o hiperemie hepatică în timpul menstruaţiei.

Intr-o experienţă (datînd de aproape 19 ani), unul din noi a observat acelaşi fenomen în urma unei injecţii cu ocreină. Leonardi găseşte o mărire a volumului acestui organ în epoca premenstruală. Volumul revine o dată cu stabilirea regulelor. Acest autor crede că mărirea volu-

mului ar fi datorită hiperemiei, secreţia ovariană influenţînd vasomotorii.

Acelaşi autor, examinînd urinele în epoca premenstruală, găseşte indicanurie, urobilinurie, glicozurie şi levulozurie.

Compoziţia sîngelui prezintă de asemenea variaţii ciclice în legătură cu epoca menstruală. Astfel, Pötzl găseşte că numărul globulelor roşii creşte în timpul celor 2—4 zile înainte de menstruaţie.

În timpul menstruaţiei numărul este variabil. Hemoglobina nu prezintă variaţii nete. Gonalons observă de asemenea variaţii ciclice ale colesterinemiei. El găseşte o creştere bruscă a colesterinei din sînge cu 5—7 zile înainte de apariţia regulelor, apoi o scădere urmată de o nouă creştere cu două zile înainte de menstruaţie şi în timpul acesteia. Colesterinemia scade din nou pentru a reveni la normal 3—4 zile după încetarea scurgerilor. C. I. Parhon şi Maria Parhon confirmă hipercolesterinemia menstruală. Kahler găseşte o creştere a glicemiei în timpul menstruaţiei. Autorul crede că acest fapt ar depinde de funcţia hepatică.

Mai notăm că Macht şi Lubin au arătat că în timpul menstrelor există în sîngele, sudoarea, saliva, laptele şi celelalte umori ale femeii o substanţă toxică pe care o numesc menotoxină şi pe care o apropie de oxicolesterină.

CHIMIA OVARULUI

Ca toate organele, ovarul conţine substanţe albuminoide, grăsoase, probabil şi hidrocarbonate, apoi substanţe minerale, fermenţi, apă.

Printre substanţele care se impun însă atenţiei noastre lipoizii ocupă primul plan.

Loisel a insistat încă de mult asupra prezenţei lipoizilor în glandele genitale, iar Cesa Bianchi a făcut un studiu histochimic interesant asupra lipoizilor din ovar. După acest autor grăsimile din glanda interstiţială aparţin lecitinelor. Acelaşi autor arată că incluziile grăsoase ale corpilor galbeni sînt solubile în eter, alcool, cloroform, benzină şi crede de asemenea a le putea clasa printre lecitine. Loisel admisese aceeaşi opinie.

Unul din noi, împreună cu Dumitrescu şi Nisipescu, a întreprins cercetări histochimice asupra lipoizilor ovarului, şi a găsit că aceştia se colorează în roşu prin Scharlach, în castaniu galben prin reactivul Fleming; violetul de genţiană le colorează în violet sau albastru-violet. Mulon constată slaba colorabilitate a unor corpusculi din celulele luteinice prin acidul osmic şi îi consideră de asemenea ca lipoizi.

Chauffard, Grigaut şi Guy Laroche caută, la rîndul lor, să precizeze prin metode histochimice natura acestor substanţe, întrebuinţînd coloraţia cu Sudan III, albastru de Nil, acid osmic şi roşu neutru. Ei ajung la concluzia că granulaţiile din corpul galben sînt formate dintr-un amestec de lipoizi fosforaţi şi nefosforaţi, şi în special din esteri de colesterină.

Primele cercetări chimice propriu-zise asupra lipoizilor ovarului au fost începute de Parhon, Dumitrescu şi Nisipescu. Ei au extras aceste substanţe prin eter la rece. Extrasul a fost concentrat la 1/10; acetona determină în acest extract un precipitat floconos, benzolul a dat un precipitat alb, iar cloroformul n-a dat nici un precipitat. Deci extractul eterat conţine unele substanţe insolubile în benzol şi în acetonă.

Iscovescu a continuat aceste cercetări şi a găsit că ovarul conţine 17% lipoizi. Corpul galben, şi mai bogat, conţine 35,50%.

Cercetările paralele, ale ultimului autor şi acelea făcute de unul din noi împreună cu Dumitrescu şi Dan, apoi cu Zugravu, au arătat activitatea fiziologică interesantă a extractelor eterate.

Hermann şi Fraenkel, Fonda au extras lipoizii prin cloroform şi eter, separînd apoi fosfatidele prin adăugare de acetonă. În urmă au separat colesterina şi derivaţii acizilor graşi prin concentrare şi tratare cu alcool şi alcool metilic. Prin distilare sub presiunea de 0,06, obţin o substanţă activă ce distilă între 187 şi 210°. Fraenkel şi Fonda au ajuns la concluzia că principiul cu activitate specifică din ovar are ca formulă generală $C^{32}H^{52}C^{32}H^{52}O^{2}$ şi ar fi optic inactiv.

Se prezintă ca un lichid vîscos, uleios, cu miros de terebentină, se oxidează la aer dînd o masă rezinoasă. Produsul de oxidaţie este fiziologic.

După Hermann, lipoidul activ ar conţine şi atomi de azot şi atomi de fosfor. Ar fi un pentaminodifosfatid.

S-a văzut însă că principiul activ nu conţine nici azot, nici fosfor.

El poate fi extras atît din soluţiile acide cît şi din cele bazice; deci nici grupul bazic sau acid nu determină specificitatea lui şi nu par a exista în constituţia acestui corp.

Nu este vorba de un ester, căci, după Giesy, nici digestia cu lipaza nu-l distruge. În acelaşi sens vorbesc constatările lui Fraenkel, Hermann, Fonda, Frank, care arată că saponificarea nu distruge activitatea acestei substanţe. Faust observă în tot cazul că principiul activ al ovarului se găseşte în fracţiunea lipoidică a extractelor.

Prin alternative de refrigeraţie în soluţie acetonică şi de distilări în vid, autorul obţine un oleu ce conţine acizi graşi şi colesterină.

Separînd aceste substanţe rămîne un oleu galben clar, insolubil în apă, în soluţiile acide şi alcaline, ce nu conţine nici azot nici fosfor, avînd punctul de fierbere între 176 şi 180°; se prezintă ca o grăsime nesaturată foarte activă. Din 50 g pulbere de ovar se extrag cîteva grame din această substanţă.

Ulterior alţi autori ca Zondek şi Benhard, Rochmann, Lăqueur, Hart, de Jong şi Vijsenbeck, Lipschütz, Vesnjakov, Finsk şi Adamberg au extras din lichidul folicular un preparat solubil în apă.

Hormonul ovarian se găseşte în cantitate mare în lichidul folicular. Allen şi Doisy nu l-au întîlnit în corpul galben de animale. Mai tîrziu însă l-au putut obţine din cel uman. El ar fi mai abundent în perioada

activă a corpului galben decît în cea involutivă și ar fi într-o anumită măsură în cantitate invers proporțională cu aceea a colesterinei.

Seitz, Wintz și Fingerhut cred a fi reușit să izoleze din ovarul de vacă două substanțe active, un luteolipoid, solubil în eter și acetonă, insolubil în alcool, ce ar conține C 61,2% ; H 12,5% ; N 4,33% ; S 2,29% ; P 2,83% ; O 16,85%. O altă substanță ar fi o lipamină solubilă în apă.

La rîndul lor, Fraenkel și Fonda disting în lipoizii extrași cu cloroform din corpul galben mai multe fracțiuni și anume: 1) o fracțiune insolubilă în eter ce se lasă desfăcută în două părți: prima o substanță albă, ce conține azot și fosfor, iar a doua o substanță galbenă clară, ce ar consta în special în tripalmitină. 2) O fracțiune insolubilă în acetonă din care au reușit să separe cefalină, un ester dilignoceril N-diglicozaminofosforic, lecitină, colesterină și grăsimi neutre. 3) O fracțiune solubilă în acetonă în care se găsește o parte din substanța activă și din care se mai separă acid miristic, colesterină, palmital și stearat de colesterină și mici cantități de fosfatide. 4) La distilare sub presiune de 0,07, între 67 și 70°, trece o substanță fluidă în mică cantitate, între 172 și 178° un oleu cristalizabil, iar între 181 și 182° un oleu ceva mai dens, de asemenea cristalizabil.

Ultimele trei fracțiuni sînt redistilate; ceea ce trece între 190 și 194° reprezintă substanța activă a cărei formulă ar fi $C^{32}H^{52}O^{2}$.

Corpul galben este bogat în colesterină și anume, după Grigaut și Guy la Roche, în stadiul hemoragic conține 0,19% colesterină, în perioada de stare 0,584%, iar în cea de regresie 1,092%. Gonalons, de asemenea, a găsit colesterină.

Cortland și Hart au găsit în corpul galben acizii grași, palmitic, stearic, arachidonic, un acid gras cu formula $C^{20}H^{34}O^{2}$ cu 3 legături duble, apoi colesterină, palmitat de colesterină, stearat de potasiu, leucină, izoleucină și lecitină.

În timpul sarcinii nu se observă o creștere a grăsimilor neutre, nici a fosfatidelor sau a derivaților colesterinei, după Rosenbloom.

În ceea ce privește „luteina" ar fi, după unii autori ca Halm, Staendlander, de Rolin, Virchow, identică cu hematoidina. Dar Thudicum, Prager, Piccolo, Leyden nu împărtășesc acest mod de a vedea.

După Cesa Bianchi, luteina este solubilă în eter și cloroform, iar după Escher identică cu carotina avînd formula: $C^{40}H^{56}$.

În lichidul folicular Constanța Parhon a găsit, la vacă, variații ale colesterinei între 0,55 și 1,05%.

Din același lichid s-a putut extrage, de unii autori, ca Hegl, Hart și Peyne, Fulerton și Heyl, 7,31% reziduu uscat, 0,630 cenușe, 0,019 azot extractiv, 0,004 azot lipoidic, 0,0019% azot bazic și 0,0019 azot creatininic.

S-a notat în fine în ovar și prezența iodului.

Adăugăm că ovarul este un organ bogat în apă. Parhon, Mîrza și Kahane, la cobăița tînără, au găsit că ovarul conține între 81,65 și 85,12% apă.

SINDROAMELE OVARIENE

ANOVARIA. INSUFICIENȚA OVARIANĂ

Anovaria, determinată de ablația ovarelor, dă loc la manifestări diferite, după cum ea are loc în epoca pre- sau în cea postpuberală.

În cea dintîi, pe care Robert a avut ocazia să o observe la anumite triburi din apropiere de Bombay, unde se practică castrarea fetelor impubere, întîlnim anumite manifestări, care fac ca aceste castrate să se depărteze de tipul morfologic feminin obișnuit. Ele sînt înalte, mai cu seamă prin alungirea membrelor inferioare, rămîn slabe, cu formele angulare, glanda mamară nu se dezvoltă, menstruația nu apare sau este rudimentară (castrații incomplete?).

Anovaria postpuberală se observă din contră foarte des în clinica umană, ovariectomia fiind o operație practicată de nenumărate ori.

Un sindrom nervos și vasomotor dă nota caracteristică insuficienței ovariene și în special anovariei postpuberale, fiind cu atît mai intens cu cît operația este practicată la o femeie mai tînără.

Femeile atinse de acest sindrom, prezintă o accelerare a pulsului și uneori crize de tahicardie paroxistică.

Palpitațiile sînt regula. De asemenea, valuri de căldură ce se urcă din regiunea dorsală sau toracică spre față, care este adeseori congestionată.

Aceste valuri de căldură sînt urmate în cele mai multe cazuri, de o transpirație abundentă.

Fenomenele acestea se observă și mai mult în timpul nopții, cînd bolnavele sînt învelite. De altfel, ele se plîng necontenit de o senzație supărătoare de căldură.

Insomnia este un fenomen foarte comun. Somnul pe de altă parte, este întrerupt de visuri urîte, cu conținut trist, adeseori în raport cu ideea de moarte.

Anxietatea este regula în insuficiența ovariană sau în anovarie.

De asemenea, o stare de susceptibilitate specială, o irascibilitate însemnată, ce poate ajunge pînă la crize de mînie.

Pe acest teren psihic se dezvoltă uneori tulburări și mai însemnate ca sindromul fobiilor și obsesiilor, melancolia delirantă și chiar un delir cronic sistematizat.

Un grad ușor de melancolie — luată drept neurastenie de numeroși medici — nu lipsește de altfel mai niciodată la epoca menopauzei.

Adăugăm aici că de curînd Crăiniceanu, în urma cercetărilor sale, admite că în insuficiența ovariană există o hipoamfotonie. Concluzia aceasta trebuie însă primită cu rezerve deoarece este în contrazicere cu unele fapte găsite de alți autori, spre exemplu fenomene de hipertiroidie determinate adeseori de castrație, hiperglicemia adrenalinică produsă mai ușor în unele cazuri de anovarie sau insuficiență ovariană etc.

Se observă deseori şi tulburări digestive, anorexie şi în special constipaţie. Uneori şi gastralgii. Adeseori, mai cu seamă la femeile mai înaintate în vîrstă, dar şi experimental, după castraţie, sau la femeile la menopauză, se observă o tendinţă marcată la obezitate.

Tot astfel modificări ale schimburilor nutritive. Curatulo şi Taruli sînt primii autori care au studiat problema din acest punct de vedere găsind o scădere a CO_2 eliminat şi a oxigenului consumat. Ulterior Plaut şi Timm, după iradierea ovarelor, pentru fibroame uterine sau metrite hemoragice, găsesc o scădere a metabolismului bazal cu 100—200 calorii în 24 de ore. Scăderea aceasta durează cît şi amenoreea. Ca şi autorii precedenţi, Kraut şi Horder găsesc o scădere a metabolismului bazal cu 17—30% la femeile castrate.

Experimental însă Ascher şi Berski n-au găsit modificări ale metabolismului bazal la femelele castrate, Korewschewski găseşte, uneori, chiar exagerarea metabolismului gazos.

În ce priveşte metabolismul azotat el scade după ultimul autor. De aici conchide că creşterea în greutate după castraţie nu este datorită numai depunerii de grăsimi ci şi unei retenţii de azot.

În ce priveşte metabolismul mineral Curatulo şi Tarulli, Goldwait, Painter şi Osgood au notat o retenţie de calciu la femelele sau la o femeie castrată.

Sîngele suferă după castraţie şi în insuficienţa ovariană modificări demne de reţinut.

Astfel Brener şi Seiler au observat scăderea numărului hematiilor.

Unele elemente minerale ale sîngelui sînt modificate, cel puţin din punct de vedere cantitativ.

Astfel, Malamud şi Mazzaco, Blanchetières, Constanţa Parhon observă o creştere a calciului din sînge, pe cîtă vreme Adler, iar mai în urmă Dalsace şi Guillaumin, notează o scădere a calcemiei după castraţie.

Blanchetières mai găseşte o scădere a potasiului în raport cu sodiul şi a ambelor acestor elemente în raport cu calciul.

După observaţiile lui De Bella colesterina creşte cu 5—30% în 85% din cazuri după castraţia ovariană.

Din contră, Maria Parhon şi unul din noi au notat hipocolesterinemie în mai multe cazuri de insuficienţă ovariană şi după castraţie. O paralitică generală — castrată de 10 ani — prezenta din contră o hipercolesterinemie netă (2,10%).

Se pare că în astfel de cazuri trebuie să ne gîndim la o hiperfuncţie corticosuprarenală.

Nahanarinmi a observat hiperglicemie la femelele castrate, tot astfel o mărire a hiperglicemiei adrenalinice.

Modificări importante se observă în urma castraţiei în organele genitale. Astfel, dacă această intervenţie a avut loc înainte de pubertate, uterul şi trompele nu se dezvoltă. Operaţia practicată după pubertate determină de asemenea o atrofie a uterului şi trompelor. Glandele mucoasei nu se mai dezvoltă, tunica musculară a uterului este subţiată,

iar fasciculele musculare izolate prin țesutul conjunctiv. Vascularizația este de asemenea redusă.

În ceea ce privește vaginul, Tzu Jong Yung, găsește că structura acestui organ la iepuroaica castrată se aseamănă cu aceea a vaginului animalului impuber, peretele este subțire, elastic, stratul celular profund lipsind din loc în loc, pe cîtă vreme celulele stratului superficial sînt cubice cu protoplasmă puțină, iar corionul abundent și foarte lax.

Tot astfel Courrier, la cobăița castrată fie înainte, fie după pubertate, observă că organul conservă sau revine după operație la tipul impuber. Examenele au fost practicate 4—9 luni după intervenție. Fenomenele ce caracterizează ciclul nu se mai produc. La femeie, menstruația dispare de asemenea.

Este însă de remarcat că o scurgere sanguină se observă la femeie 2—3 zile după castrație, fenomene, care după cum vom vedea, par capabile să lumineze mecanismul și semnificația menstruației.

La femelele gravide, Sokoloff a văzut (la cățea) că sarcina se întrerupe în urma castrației, dar Schickele a observat sarcina continuînd în mai multe cazuri la femei operate în primele 7 săptămîni ale gravidității.

Castrația prepuberală împiedică de asemenea dezvoltarea glandei mamare. Cînd operația se face la o vîrstă mai înaintată, glanda ar crește și ar secreta colostru (Kamerer). Cînd operația se face în cursul lactației, laptele devine mai dens și mai bogat în materii grase, albuminoide și zahăr (Levrat, Charlier, Mathias, Flocard, Babeș și Oceanu).

După Sermont, la vacile în lactație, castrația determină o scădere a laptelui a doua zi după operație (efectul traumatismului operator ?) cu aproximativ o pătrime, dar revine după cîteva zile. În unele cazuri cantitatea laptelui crește cu 1—2 litri. În plus, secreția lactată este prelungită. Schäefer este de părere că la femeie, castrația aduce, uneori, o atrofie a glandei mamare.

Glandele cu secreție internă sînt modificate de asemenea în insuficiența ovariană sau în anovarie. Am văzut că unele simptome ale anovariei și insuficienței ovariene concordă cu acele ale sindromului basedowian și că, uneori, se poate observa, la menopauză în special, o hipertrofie a tiroidei.

Cecca a notat experimental, după castrație, o distensie a foliculilor tiroidieni prin acumulare de coloid.

Parhon și Goldstein la două femele castrate, în vîrstă tînără, au găsit din contră foliculi mici, unii fără coloid, precum și un oarecare număr de celule nediferențiate încă în foliculi. Mai găsesc și cîțiva foliculi dilatați, unii conținînd coloid hematoxilinofil.

La o femeie castrată au găsit o glandă mărită de volum și cu mărirea foliculilor, pe cîtă vreme Alquier într-un alt caz n-a observat modificări ale glandei tiroide.

M. Parhon și unul din noi, examinînd tiroida unei cățele tinere castrată de trei luni, n-au observat modificări față de acea necastrată, provenind din aceeași sarcină.

Paratiroidele au fost încă mai puţin studiate. Parhon şi Goldstein la 3 femele castrate n-au observat nimic demn de notat.

Aceiaşi autori n-au găsit modificări nete în pancreas, pe cîtă vreme în ficat au observat o încărcare adipoasă a celulelor hepatice. Suprarenalele sufăr modificări mai însemnate. Hatai le găseşte mărite la femelele de şobolani, după ovariectomie, iar Marassini găseşte o acumulare de pigment în pătura reticulată a suprarenalelor la animalele castrate.

Ciaccio, Theodosief, Schenk au observat o hipertrofie a corticosuprarenalei la femelele castrate. Ultimul autor ca şi Cecca, Maranon, au văzut că şi medulara se hipertrofiază.

Maranon insistă asupra fenomenelor de virilism observate la menopauză şi de altfel bine cunoscute. Aceste fenomene ar putea fi interpretate ca o hiperfuncţie corticosuprarenală. Dar, trebuie adăugat că nu în toate cazurile de virilism s-a observat o hiperplazie a scoarţei suprarenalei. Aceasta lipsea, spre exemplu, în cazul publicat de unul din noi cu Ch. Ballif şi Z. Caraman.

În aceeaşi ordine de idei, trebuie să spunem că la găini, după extirparea ovarului stîng, se observă o dezvoltare a unui organ situat în partea opusă şi care ia caracterele de testicul. Benoit, pentru aceste motive, crede că acest organ nu este un rudiment de ovar, ci de testicul. Insuficienţa ovariană, pare a determina o hiperfuncţie hipofizară. Parhon şi Papinian în două cazuri de insuficienţă ovariană au observat o îngroşare a calotei craniene. Acromegalia este de două ori mai frecventă la femeie ca la bărbat, după vîrsta menopauzei (Sternberg).

Din punctul de vedere anatomo-patologic, Fichera, Hatai, Jutuka Kon, Rössle au observat că hipofiza creşte în volum şi greutate, după castraţie, iar microscopic, Fichera a notat o vascularizaţie abundentă şi o proliferare a celulelor eozinofile.

Parhon şi Goldştein au găsit de asemenea predominanţa acestor celule în trei cazuri de castraţie experimentală, iar în al patrulea caz celulele eozinofile şi hematoxilinofile erau în număr aproape egal. În două cazuri au notat formaţii foliculare în zona intermediară a organului, proces ce nu pare a putea fi considerat ca patologic. Şi ei observă o vascularizaţie abundentă (ectazie vasculară) în majoritatea cazurilor. Timusul persistă, pare oprit în involuţie după castraţie. Splina de asemenea, pare a se resimţi după castraţie. Parhon şi Goldstein au găsit o abundentă vascularizaţie a splinei cu foliculii lui Malpighi, dezvoltaţi şi numeroşi, la o picisă ovariectomizată la cîteva săptămîni, după naştere. De asemenea au observat în acelaşi caz, în splină, insule de celule de tip epitelioid. Parhon şi Goldstein n-au observat modificări însemnate în pancreas, după castraţia ovariană. Totuşi, castraţia pare a predispune la hiperglicemie, ceea ce ar indica o insuficienţă pancreastică, cel puţin relativă, poate prin intermediul hipertiroidiei.

În ceea ce priveşte ficatul, Parhon şi Goldştein au notat o încărcare adipoasă a celulelor acestui organ după castraţia ovariană.

HIPEROVARIA

Dalché a descris un sindrom hiperovarian, caracterizat prin o dezvoltare fizică grăbită, menstruaţie precoce şi abundentă, dureri înainte şi în primele zile ale menstruaţiei, leucoree intermenstruală, metroragii, congestia uterului şi a glandei mamare.

Dalché a mai notat în cazul său hiperazoturie şi hiperfosfaturie, fenomene ce pot fi opuse hipoazoturiei şi hipofosfaturiei, de repetate ori observate în insuficienţa ovariană. Bolnava acestui autor mai prezenta şi o leziune aortică. După Dalché, cefaleea este un simptom ce se observă de asemenea în hiperovarie.

S-a publicat de asemenea un însemnat număr de cazuri de pubertate şi de menstruaţie precoce, spre exemplu între 1 şi 2 ani. (Stoémmer, Stoeltzner) şi chiar înainte. În cazul lui Krasemann menstruaţia s-a stabilit la o copilă de 6 luni. În acelaşi timp se observă o dezvoltare generală precoce şi o dezvoltare a glandei mamare, a uterului şi a organelor genitale externe. Sindromul corespunde aceluia numit de Pelizzi macrogenitosomie precoce.

Hiperovaria nu este în asemenea cazuri, absolută, ci numai în raport cu vîrsta la care ovarul funcţionează cu această activitate. În genere, în astfel de cazuri sindromul este secundar unei leziuni intracraniene, a suprarenalelor (?) sau unor tumori în ovar (pe cît se pare).

S-a vorbit în fine de o ataxie ovariană în care funcţiile ovarului alternează : cînd reduse, cînd exagerate.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE REFERITOARE LA ACTIUNEA OVARULUI ŞI A EXTRACTELOR SALE ASUPRA ORGANISMULUI. HIPEROVARISMUL EXPERIMENTAL.

În paginile ce preced am avut deja ocazia să cităm unele din aceste experienţe. Vom mai spune aici că prin transplantare de ovare la masculi, castraţi, mai mulţi autori au putut să producă o adevărată feminizare a organismului (dezvoltarea glandei mamare cu secreţie de lapte, alăptarea puilor, peri sau pene cu caractere feminine, comportare feminină din punct de vedere psihologic).

Cităm aici cercetările lui Athias, Steinach, Pezard, Lipschütz etc.

Experienţe nu mai puţin interesante au fost realizate cu diferite extracte de ovar. În unele experienţe s-a putut realiza o stare de hiperovarie (sau de hiperfeminism). Astfel Pettinari, la cobai castraţi, care au primit grefe de ovare, a putut observa apariţia de mameloane supranumerare, fapt a cărui importanţă din punctul de vedere al organogenezei generale, nu va scăpa nimănui.

Apariţia precoce a pubertăţii, hipertrofia organelor genitale sub influenţa anumitor extracte, pot fi considerate de asemenea ca manifestări de hiperovarie experimentală.

Injectîndu-se lichid folicular s-a putut provoca estrul la iepuroaice normale (Frank).

Seaborn, Champy au provocat de asemenea estrul la o iepuroaică injectîndu-i lichid folicular de la o iapă ce se găsea în epoca căldurilor. Allen şi Doissy provoacă estrul la femelele de şoareci şi şobolani castrate, injectînd extract de lichid folicular din ovarele de scroafă şi vacă.

Courrier, experimentînd cu lichidul folicular din ovarele de scroafă, vacă şi femeie, ajunge la rezultate asemănătoare, lucrînd asupra cobăiţelor castrate sau impubere. De unde concluzia că substanţa activă nu posedă o specificitate pentru o anumită specie zoologică. Acelaşi autor găseşte că substanţa străbate placenta şi lucrează şi asupra vaginului fătului. Rezultatele lui Tsu Zong Yung, Lacassagne şi Grigoroff concordă cu cele precedente. Courrier studiază şi acţiunea lichidului folicular asupra trompei găsind că injecţiile de acest lichid provoacă reapariţia activităţii secretorii a epiteliului la femelele castrate. El găseşte de asemenea mitoze în epiteliul vaginal sub influenţa acestor injecţii.

Brouha şi Simonnet, întrebuinţînd un extract concentrat de lichid folicular, obţin ciclul estrial la femelele impubere.

Watrin, la o fetiţă insuficient menstruată, observă apariţia unei scurgeri sanguine după o injecţie de lichid folicular făcută cu 6 zile înainte de epoca menstruală.

Graţie fenomenelor descrise s-a putut doza acţiunea diferitelor extracte de lichid folicular sau de ovar, în genere, determinîndu-se cantitatea minimă ce provoacă modificările vaginale ale estrului la femelele castrate de o anumită specie. Astfel s-a creat „unitatea şobolan" sau unitatea „şoarece". Prima reprezintă cantitatea minimă ce determină estrul în aproximativ 48 de ore la un şobolan de 140 g. Cantitatea se injectează la anumite intervale în mod fracţionat. Unitatea de şoarece este cam de 8 ori mai mică. Prin transplantarea de ovar s-a reuşit să se provoace menstruaţia şi să se combată celelalte fenomene de anovarie la femelele castrate. S-a putut chiar obţine graviditatea practicîndu-se transplantări intrauterine. Steinach, Atihas, Knud Sand au observat o acţiune feminizantă a transplantărilor de ovar la masculii castraţi şi necastraţi. Uneori însă acţiunea nu este manifestă. Voss observă că în grefele reuşite se găsesc totdeauna foliculi voluminoşi caracterizaţi prin marea dezvoltare a granuloasei.

Lipschütz şi Adamberg observă că dezvoltarea glandei mamare la cobaiul mascul, la care s-a transplantat ovar, este mai mare ca la femelă în aceleaşi condiţii. Autorul explică faptul prin persistenţa îndelungată a foliculilor maturi în ovarul grefat la masculi, pe cîtă vreme la femelă foliculii maturi se rup şi dau naştere la corpi galbeni. În ovarele grefate la masculi, nu s-au găsit corpi galbeni. Lipschütz conchide că cele 2 sexe reacţionează fiecare în mod specific faţă de grefa de ovare.

Vintemberger obţine o dezvoltare a mamelelor la masculii şi la femelele impubere, injectînd lichid folicular.

Courrier a numit foliculină substanţa activă din ovar; Parkes şi Balberby propun să fie numită estrină pentru că ea nu se găseşte numai în foliculi ci şi în restul ovarului. Autorii aceştia găsesc substanţa şi în ovarele animalelor gravide; injectînd-o la şoricioaica gravidă observă că la începutul sarcinii se produce reapariţia ciclului şi uneori re-

sorbţia feţilor. Femelele injectate în epoca mijlocie a sarcinii pot da naştere la monştri. Către sfîrşitul sarcinii injecţii de substanţă activă determină avorturi. Rezultă că substanţa activă din lichidul folicular şi din ovar în genere, poate provoca estrul. Ancel şi Bouin au dovedit experimental că împerechind o iepuroaică cu un iepure căruia i s-au legat prealabil canalele deferente, ruperea foliculilor maturi are loc, se formează corpi galbeni şi se dezvoltă glanda mamară. În urmă însă aceasta regresează paralel cu corpii galbeni, şi secreţia laptelui nu se dezvoltă. În experienţele mai recente Ancel şi Vintemberger, producînd cauterizări ale corpilor galbeni sau a altor regiuni din ovar în mai multe cazuri, au reuşit să determine apariţia secreţiei laptelui. Autorii n-au putut stabili în mod precis determinismul fenomenului. Noi sîntem dispuşi să admitem că prin leziunile ovariene s-a suprimat acţiunea stimulantă asupra hiperplaziei glandei mamare ale cărei celule, lipsite în mod brusc de acest stimul trofic, au încercat modificările caracteristice secreţiei lactate.

Procesul ni se pare analog cu cel care determină descuamarea mucoasei uterine şi menstruaţia. În ambele cazuri este vorba de suprimarea unui stimul trofic.

EXAMENUL FUNCŢIONAL AL OVARULUI

Din cele expuse pînă aici putem scoate oarecari indicaţii referitoare la examenul funcţional al ovarului.

Deja examenul somatic general ne dă, din acest punct de vedere, indicaţii preţioase. Talia moderată, glandele mamare bine dezvoltate ca ţesut glandular, menstruaţia durînd 3—5 zile, cu scurgere destul de abundentă, nedureroasă, ţesutul adipos moderat dezvoltat, bazinul bine dezvoltat, indică o bună stare funcţională a ovarului.

Talia înaltă, în special prin lungimea membrelor inferioare, bazinul slab dezvoltat, glandele mamare de asemenea, menstruaţia puţin abundentă, durînd o zi sau două, eventual dureroasă, neregulată, cu tendinţă la întîrziere, prima menstruaţie, apărînd tîrziu, indică o insuficienţă funcţională a ovarelor.

Din contră talia scurtă în special prin faptul că membrele inferioare sînt scurte, glandele mamare mult dezvoltate, menstruaţia apărută de timpuriu, venind regulat şi abundent, durînd multă vreme, bazinul larg, indică o tendinţă la hiperovarie. Examenul ginecologic indicînd dezvoltarea slabă, normală sau excesivă a uterului, de asemenea poate fi de folos. La animale am văzut că examenul secreţiei vaginale indică stadiul şi intensitatea relativă a funcţiilor ovariene.

Este de sperat că astfel de examene, poate şi acela al secreţiei uterului sau vaginului, ar putea să ne dea indicaţii utile.

Unele simptome subiective, asupra cărora nu vom reveni, tind să indice de asemenea o hipoovarie, pe cîtă vreme cînd ovarul funcţionează în mod normal, dispoziţia este în genere bună (dacă nu există alţi factori care să o tulbure).

Apariţia de caractere virile, spre exemplu dezvoltarea sistemului pilos al feţei, indică tulburări calitative în funcţiile ovarelor.

Parisot şi Richard s-au gîndit şi la examenul funcţional al ovarelor prin ajutorul unui test referitor la modul de reacţie al femeii la injecţiile de extract de ovar. Ei au observat că femeile normale reacţionează cu fenomene vagotonice la aceste injecţii, pe cîtă vreme cele cu insuficienţă ovariană nu prezintă astfel de fenomene.

Acest mod de explorare nu a fost pînă în prezent studiat în mod suficient.

Examenul sîngelui cu metoda lui Abderhalden ne poate da anumite indicaţii relative mai mult la starea trofică a ovarului decît direct la funcţile sale. Ne vom mulţumi să amintim frecvenţa mare a acestei reacţii în demenţa precoce a femeilor, unde tulburările funcţionale şi leziunile ovariene sînt frecvente.

Un alt examen hematic chemat să dea indicaţii utile referitor la funcţia ovariană este acela al colesterinemiei. Este un fapt bine stabilit în urma cercetărilor lui Gonalos, confirmate de Maria Parhon şi unul din noi, că în timpul epocilor menstruale şi în zilele ce le precedă, există o hipercolesterinemie. Gonalos a observat variaţia ciclică a colesterinemiei şi în două cazuri de amenoree ceea ce ar indica că în aceste cazuri funcţia ovarului tot avea loc, deşi, pe cît se pare, nu în mod suficient. Cîteva cercetări de control făcute de Constanţa Parhon concordă cu aceste rezultate.

Un mijloc, ce ni se pare că va putea de asemenea să ne dea indicaţii utile asupra funcţiei ovariene, este cercetarea hormonului în sîngele femeii; injectînd sîngele (sau serul?) la femele tinere sau la femele castrate (şobolan sau şoarece) şi cercetînd modificările estriene. Metoda aceasta, pe cîte ştim, nu a fost pusă în aplicare, din punctul de vedere al practicii clinice.

RAPORTURILE TULBURĂRILOR OVARIENE CU UNELE STĂRI PATOLOGICE

Am vorbit deja de sindromul insuficienţei ovariene şi de acela al hiperovariei. *Dismenoreea* poate fi de asemenea un simptom hipoovarian, în raport, după Macé de Lépinay, cu lipsa de dezvoltare a ovarelor, cu aderenţe tubo-ovariene, cu scleroza sau inflamaţia ovarului.

In *prolapsul genital,* Mayer a notat frecvente degenerescenţe chistice ale ovarelor. De asemenea, Kaji, Veit, Heinemann au găsit leziuni ale ovarelor în metropatii.

Miomul uterin ar fi, după Recasens, datorit unei hiperfuncţii ovariene. Tot astfel ar fi cu metroragiile (Pende, Novak).

Schröder admite că *metroragiile* sînt datorite degenerescenţei chistice a ovarelor. In acest caz foliculii nu ajung la maturaţie şi la formarea corpilor galbeni, dar endometrul e întreţinut într-o stare de proliferare continuă.

Castano găseşte, de asemenea, că hemoragiile uterine din leziunile genitale neinfecţioase sînt de origine ovariană. În astfel de cazuri mucoasa uterină ar rămîne în mod permanent în forma în care se găseşte în faza premenstruală. Această stare ar fi datorită, după acest autor, persistenţei corpului galben.

Această concepţie este sprijinită de cercetările experimentale ale lui Loeb şi Castano însăşi, care au excitat mucoasa uterină prin ajutorul unor bule de sticlă sau a unor incizii, la o serie de cobăiţe al căror ovar conţinea sau nu, corpi galbeni (pe care i-au distrus). La animalele a căror ovare conţineau corpi galbeni activi, au observat o reacţie deciduală a mucoasei uterine.

Castano stabileşte o analogie între aceste fapte şi starea mucoasei uterine în fibrom.

Acesta excitînd mucoasa irită în mod reflex ovarul, care reacţionează la rîndul lui determinînd modificări în mucoasa uterină.

Courrier a studiat raporturile *nimfomaniei* la animalele cu ovarele chistice. Din studiul unui caz la o femelă de cobai, conchide că nimfomania este o fază foliculară prelungită în mod anormal.

Hormonul folicular excretat cu încetul de ovarele chistice ar întreţine animalul în mod permanent în faza căldurilor.

Se poate pune întrebarea dacă există şi metroragii de origine hipoovariană, spre exemplu prin lipsa de tonicitate a mucoasei uterine? Problema aceasta nu ni se pare încă rezolvată.

Într-un caz de *superinvoluţie uterină* la o femeie ce născuse un copil mort, şi care era amenoreică, leucoreică, şi a cărei secreţie lactată persistă, Blondel găseşte ovarele mici şi dure.

Cazurile de acest fel ni se par că pot fi apropiate de cele precedente.

Unele cazuri de *pubertate precoce,* par a fi de natură ovariană primitivă. Astfel, Lenz într-un astfel de caz găseşte unul din ovare mărit şi de formă neregulată.

Unele tulburări hematice, cum este *cloroza,* au fost puse încă de mult, în legătură cu tulburările menstruale (Hippocrate, Galien, Avicenne, Mercatus).

Rokitanski, Fraenkel o consideră ca fiind datorită unei hipoplazii ovariene. Charrin o atribuie intoxicaţiei organismului în urma tulburărilor schimburilor nutritive datorite aplaziei arteriale şi în lipsa depuraţiei organismului prin scurgerea menstruală.

Villemin admite de asemenea că în unele cazuri de amenoree cu cloroză aceasta ar putea fi determinată de o intoxicaţie cu produsele de secreţie ale corpului galben neeliminate prin sîngele menstrual.

Parhon şi Goldstein au emis ipoteza unei intoxicaţii prin lipoizii corpului galben dat fiind că unii lipoizi au o acţiune hemolitică.

Etienne şi Demange pun cloroza pe seama unei insuficienţe a secreţiei interne a ovarului şi în această ordine de idei trebuie să cităm rezultatele favorabile obţinute de Muret, Spillmann şi Etienne, Fredeli, cu opoterapia tiroidiană. Dar Gilbert a observat vindecarea unui caz de cloroză în urma castraţiei.

Problema este încă insuficient studiată. Poate că există mai multe mecanisme care duc la sindromul clorotic.

În *virilism* s-au notat de asemenea tulburări ovariene traduse prin încetarea menstrelor sau prin diferite leziuni ale ovarelor. Astfel în cazul lui Alberti exista o tumoare chistică, în acela al lui Zamboni, o salpingo-ovarită. Într-un caz de virilism atenuat la o paralitică generală, Parhon și Goldștein n-au găsit nici foliculi, nici corpi galbeni.

Magnan, într-un caz de *pseudohermafroditism cu inversiune sexuală,* a găsit un sarcom al ovarului.

Tănăsescu a publicat un caz asemănător.

În *acromegalie* ovarele prezintă adeseori o degenerescență chistică.

Faptul că acest sindrom apare mai frecvent după epoca menopauzei îndreptățește ideea că acromegalia este un sindrom pluriglandular în care insuficiența ovariană poate să-și aibă partea.

Putem spune același lucru despre gigantism în care găsim adeseori tulburări menstruale și uneori fenomene de virilism.

Diabetul se găsește de asemenea frecvent la vîrsta menopauzei (Bouchard, Lecorché, Lépine, Leclerc, Von Noorden etc.). Dalché, Maranon, Aschner admit că insuficiența ovariană intervine în patogenia unor cazuri de diabet. Parisot găsește leziuni ovariene în cazuri de diabet sau la animalele cu glicozurie experimentală. Mai mulți autori (Cristofoletti, Adler, Stolper, Baillod) au observat că glicozuria și hiperglicemia se produc mai ușor la animalele castrate decît la cele întregi.

Osteomalacia, de asemenea, pare să aibă raporturi patogenice cu unele tulburări ovariene. Pe lîngă leziunile ovariene (congestie, înmulțirea sau degenerescența chistică a foliculilor), observate de unii autori ca Fehling, Cossier, Schottländer și Bulius etc., notăm aici rezultatele favorabile observate de Fehling în urma operației lui Porro și de alți autori ca Goldthwaid, Painter și Osgood, în urma castrației ovariene. Ultimii 3 autori au notat și o creștere a calcemiei în urma acestei intervenții. Amintim că Parhon și Papinian au admis că ovarul intervine în dezasimilarea calciului și că acești autori au notat și îngroșarea calotei craniene în două cazuri de insuficiență ovariană.

Trebuie să adăugăm însă că ablația ovarelor n-a dat rezultate constante în osteomalacie și că unii autori (Curschmann, Maranon) au putut observa osteomalacia și la epoca menopauzei sau în alte cazuri cu insuficiență ovariană.

Și unele *afecțiuni cutanate* au raporturi cu tulburările funcțiilor ovariene. Astfel *eczema* (Bauer, Carreras, Maranon), *acneea, hiperpigmentarea cutanată* (Maranon) nu sînt rare după epoca menopauzei. Graves, Beyde, Szegö semnalează apariția *pruritului* și a altor tulburări cutanate în legătură cu disfuncția ovarelor. De asemenea, s-a putut observa *acnee, eriteme, herpes, pigmentații ale pielei* apărînd în timpul menstruației (Zondek). Într-un caz observat de ultimul autor împreună cu Franz, și în care menstrele erau puțin abundente și neregulate, se nota, cu 5—6 zile înainte de apariția scurgerii sanguine, apariția pe fața și corpul bolnavei a unui eritem exsudativ, polimorf, însoțit de edem al feței și extremităților, dureri de cap și temperatură. Acrocianoza este

pusă de Maranon pe seama unei insuficienţe a glandelor genitale (mîna hipogenitală a lui Maranon).

Boala Dercum a fost observată de asemenea la menopauză sau după castraţie (Sicard şi Roussy, Sicard şi Berkowitsch). În cursul acestui sindrom s-au observat rezultate bune prin tratamentul ovarian (autorii citaţi, Poggio). Parhon, Ştefănescu în cazurile lor au pus sindromul Dercum pe seama unei insuficienţe tiro-ovariene.

Guşa, *sindromul basedowian,* au de asemenea, uneori, raporturi cu tulburările funcţiilor ovariene.

Astfel Sanderson, Perrin şi Blum, Jayle, Neisser au notat apariţia acestui sindrom în urma castraţiei, iar Erwin von Graff, în urma iradierii ovarelor.

S-au mai notat de asemenea cazuri apărute la menopauză. Maurin observă un caz în care evoluţia bolii Basedow a mers paralel cu descreşterea fluxului menstrual şi în care opoterapia ovariană a dat rezultate bune.

Maranon semnalează de asemenea hipertiroidia la menopauză sau în alte cazuri de insuficienţă ovariană. Lazarewitch publică la rîndul lui un caz de sindrom basedowian cu guşă, apărut la menopauză şi în care tratamentul ovarian a adus ameliorarea tuturor simptomelor precum şi regresiunea guşii.

Astfel de rezultate s-au observat de altfel şi în alte cazuri (Delaunay).

Noi înşine le-am observat de mai multe ori. Faptele acestea sînt explicabile prin existenţa unui antagonism (relativ) tiro-ovarian (Hertoghe, Blondel, Parhon şi Goldştein, Hoenicke etc.).

Există pe de altă parte şi cazuri de mixedem apărute la epoca menopauzei. Chantemesse şi Réné Marie, Sergent au publicat astfel de observaţii. Se pare că insuficienţa ovariană după o excitaţie a glandei tiroide poate conduce la epuizarea acesteia. Oricum ar fi, în cazul lui Sergent, opoterapia tiro-ovariană a adus o regresiune a simptomelor.

Şi *evoluţia cancerului* pare influenţată de funcţia ovariană. După Thies, cancerele uterine operate, recidivează mai greu, cînd sînt conservate ambele ovare. Fellner stabileşte de asemenea o legătură între dezvoltarea cancerului şi disfuncţia sau suprimarea funcţii ovariene. El ar fi observat rezultate bune întrebuinţînd lipoidul sexual în tratamentul cancerului.

Din contră, Loeb, în mod experimental observă, că animalele castrate prezintă o rezistenţă mai mare decît martorele, faţă de tumorile glandei mamare. Rezistenţa este cu atît mai însemnată cu cît animalul a fost castrat mai de timpuriu.

Murphy şi Sturm au ajuns la rezultate asemănătoare.

Şi unele sindroame nervoase au relaţii cu tulburările funcţiei ovariene. Astfel *migrena* s-a văzut, uneori, la femeile cu hipo- sau anovarie şi cedînd la tratamentul ovarian (L. Lévi).

Astmul a fost văzut, de ultimul autor, la bolnave cu insuficienţă ovariană, iar Maranon l-a notat de asemenea în vîrsta critică. Tot astfel Fishberg.

În opoziție cu precedentele observații, trebuie să cităm pe aceea a lui Claude și Saleur, în care astmul apărea o dată cu instalarea regulelor. Crizele se repetau în fiecare lună cu cîteva zile înainte de menstruație. Fluxul era abundent durînd uneori 15 zile și chiar trei săptămîni. Tratamentul ovarian a făcut să dispară crizele de astm și să scurteze durata scurgerilor sanguine.

Dar, mai tîrziu, același tratament a rămas ineficace. Ovarele erau hipertrofiate. Bolnava s-a vindecat în urma ablației apendicelui, practicată pentru o criză apendiculară.

Și în tulburările psihice regăsim rolul alterațiilor ovarelor. Astfel, Marbé, Claude, Solier și Chartier, Parhon au observat *sindromul psihastenic* în cazuri de insuficiență ovariană. În mai multe din aceste cazuri tratamentul ovarian a fost încercat cu rezultate satisfăcătoare. Léopold Lévi a relatat de asemenea observația unui caz de psihastenie la o femeie cu fenomene hipoovariene și hipertiroidiene.

Debove a văzut un caz de *isterie* apărută după castrație. Savini a crezut de asemenea a putea afirma o legătură directă între insuficiența ovariană și isterie.

Amenoreea este frecventă pe de altă parte la epileptici (Parhon și Gheorghian). De asemenea, numeroși autori (Georget, Marotte, Gowers, Voisin, Féré, Beau, Brièrre de Boismond, Willard, Spartling, Marinescu și Sérieux, Gélineau, Grasset și Rozière, Brennau, Roussel, Parhon și Urechia, Trèpsat) au notat accentuarea crizelor de *epilepsie* în timpul epocilor menstruale.

Dar s-au văzut și cazuri de epilepsie apărute după suprimarea regulelor (Elliotson, Bianchini).

În unele cazuri s-au văzut rezultate bune după castrație (Roussel, Silvestri, Brenan). În cazul relatat de Parhon și Zoe Caraman ca și în acela publicat în teza lui Constanța Parhon, castrația n-a părut a influența în mod net evoluția epilepsiei.

Amenoreea este de asemenea foarte frecventă la *oligofreni* și la *demenții precoci*, după observațiile lui Parhon și Gheorghian.
La bolnavele menstruate, unul din noi a notat crize de agitație în timpul regulelor.

Combemale a observat un caz de *paranoia* cu fenomene de insuficiență ovariană, ameliorată cu tratamentul opoterapic respectiv.

Fenomene de tip paranoic sau paranoid nu sînt rare, de altfel, după epoca menopauzei și unul din noi a descris, împreună cu Odobescu, un sindrom psihoendocrinian caracterizat prin simptome paranoide, insuficiență ovariană și hipertiroidie.

Psihozele de tip maniac depresiv și în special *melancolia* evoluează foarte deseori pe terenul insuficienței ovariene. De asemenea, trebuie să reținem cazurile de melancolie la femeile atinse de fibrom uterin. Unul din noi a observat trei cazuri de acest fel.

Paralizia generală este mai rară la femeie decît la bărbat, fapt pus de către d'Abundo pe seama unei acțiuni protectoare a ovarelor.

Amenoreea nu este rară la paralitice și, pe de altă parte, Baillarger a observat că menopauza favorizează dezvoltarea paraliziei generale.

Unul din noi a îngrijit o tabetică care a devenit paralitică generală după epoca menopauzei.

S-a vorbit şi de o *psihoză menstruală* sau mai bine zis premenstruală. Unul din noi, a pus în evidenţă rolul tulburărilor tiroidiene în aceste cazuri.

Tulburările psihice în raport cu menstruaţia ridică probleme interesante de medicină legală.

Suzana Wechsler a consacrat acestei probleme teza sa inaugurală.

Rousseau-Decelle stabileşte o relaţie între sistemul utero-ovarian şi afecţiunile *gingivo-dentare*; menstruaţia întovărăşindu-se adeseori de herpes labial, tulburări vasomotorii etc.

Alteraţiile dentare în cursul sarcinii sînt bine cunoscute. Este vorba de sigur de o utilizare a calciului din dinţi — ca şi din oase — pentru dezvoltarea fătului. Întrucît ovarul este răspunzător de aceste modificări în metabolismul calciului, rămîne încă de studiat.

Gingivitele, nevralgiile dentare de asemenea nu sînt rare în cursul sarcinii.

În toxemiile de natură intestinală Castex şi Granway notează tulburări ovariene ce se traduc prin amenoree şi dismenoree şi sînt influenţate în mod favorabil prin tratamentul dezintoxicant asociat cu cel ovarian. Ultimul tratament singur n-a fost suficient pentru a combate în aceste cazuri tulburările ovariene. Adăugăm că metroragiile au fost observate şi în cursul apendicitei cronice şi au cedat la ablaţia apendicului.

Litiaza biliară are raporturi cu funcţia ovariană. Această afecţiune este mai frecventă la femei, prin faptul că în timpul sarcinii (Chauffard şi Grigaud), ca şi al menstruaţiei (Gonalons, Maria şi C. I. Parhon), se observă o creştere a colesterinei din sînge.

Huchard, Tarnier, Depaul, Boulomié găsesc frecvente colici hepatice în timpul gravidităţii sau după naştere.

CORELAŢIILE OVARULUI CU CELELALTE GLANDE ENDOCRINE

Ovarul are un rol din cele mai importante în corelaţiile interglandulare. Cele mai bine cunoscute din aceste corelaţii sînt cele tiro-ovariene.

Încă de mult unii autori au atras atenţia asupra faptului că glanda tiroidă se găseşte adeseori mărită de volum în afecţiunile aparatului genital al femeii.

Ulterior Hertoghe a notat menoragiile printre simptomele insuficienţei ovariene şi a susţinut că funcţiile utero-ovariene sînt exagerate atunci cînd cele tiroidiene sînt scăzute.

Blondel la rîndul lui afirmă un antagonism tiro-ovarian bazat pe acţiunea favorabilă a extractelor ovariene în sindromul basedowian, pe acţiunea tratamentului tiroidian în metroragii, acţiune ce poate merge pînă la oprirea menstruaţiei, precum şi pe acţiunea opusă pe care cele două glande o au asupra creşterii.

În 1903, fără a cunoaşte pe atunci lucrările precedente, Parhon şi Goldştein au putut afirma de asemenea o acţiune antagonistă între aceste două glande şi au prezentat asupra acestei probleme o notă la Societatea de biologie, dezvoltînd subiectul mai mult, într-un articol apărut în „Romînia medicală“ 1904 şi în „Archives générales de médecine“ în 1905.

Cu prilejul unei lucrări (1900), aceşti autori au fost impresionaţi de faptul că unele din simptomele insuficienţii ovariene, ca palpitaţiile, valurile de căldură, transpiraţiile, se găsesc şi în sindromul Basedow. Aceasta i-a condus în observaţiile ulterioare şi a fost punctul de plecare al comunicărilor lor din 1903.

Iată faptele care au putut fi invocate în sprijinul ideii ce susţin.

Glanda tiroidă se măreşte de volum adeseori la menopauză precum şi în timpul sarcinii (Guillot, Lange), cînd ovarul pare a funcţiona mai puţin. Tiroida favorizează dezvoltarea oaselor şi consolidarea fracturilor.

În insuficienţa tiroidiană creşterea este încetinită şi chiar oprită, pe cîtă vreme tratamentul tiroidian sau hipertiroidia clinică o accelerează precipitînd însă închiderea cartilajului de conjugare.

Din contră, insuficienţa ovariană permite persistenţa cartilajului de conjugare şi creşterea prelungită peste durata obişnuită. De aici alungirea membrelor în special a celor posterioare la femelele castrate de timpuriu şi a membrelor în special a celor inferioare la fetele atinse de insuficienţă ovariană.

Acţiunea pe cît se pare favorizantă, a ovarului în producerea osteomalaciei şi acţiunea salutară a castraţiei în acest sindrom întăreşte ideea unui raport antagonist al tiroidei faţă de ovar în procesul osteogenezei.

Asupra sistemului pilos cele două glande par a lucra în sens antagonist, glanda tiroidă favorizînd dezvoltarea sistemului pilos, pe cîtă vreme ovarul are mai de grabă o acţiunea antagonistă. De aici dezvoltarea sistemului pilos la menopauză şi în timpul sarcinei, precum şi starea glabră a tegumentelor feminine.

Tiroida exercită o acţiune dilatatoare asupra vaselor periferice de unde senzaţia de căldură şi congestia feţei şi părţii superioare a trunchiului în sindromul Basedow.

Acest fenomen se regăseşte şi în insuficienţa ovariană şi cedează la tratamentul ovarian.

Tensiunea arterială scăzută în mixedem (Mugia, Jeandelize) este din contră mărită în insuficienţă ovariană.

În mixedem secreţia sudorală este scăzută, exagerată în sindromul basedowian şi în acela al insuficienţei ovariene şi moderată sub acţiunea tratamentului ovarian. Glanda mamară se dezvoltă slab cînd ovarul funcţionează insuficient. De asemenea în sidromul basedowian, unde poate merge pînă la atrofie. Pe de altă parte Sainton a notat hipertrofia acestei glande în insuficienţa tiroidiană şi aceeaşi stare a fost invocată de Serghie şi Toporăscu în cele două cazuri de macromastie, publicate.

Moraczewski a notat o retenţie a calciului în organism sub influenţa tratamentului tiroidian. Silvestri şi Tosati au notat acelaşi feno-

men, iar Haushalter şi Guerrin au observat pierderea calciului într-un caz de mixedem. Împreună cu Papinian, Parhon a observat o scădere a calciului urinar sub influenţa tratamentului tiroidian într-un caz de infantilism. Dar nu s-a făcut în acest caz un studiu precis al metabolismului.

Din contră, alţi autori Curatalo şi Taralli, Gomès, Senator, Parhon şi Papinian au notat o eliminare mai mare a calciului sub influenţa tratamentului ovarian. Este drept că şi în aceste observaţii nu a fost vorba întotdeauna de un studiu precis al metabolismului calciului.

Oricum ar fi, Goldtwait, Painter şi Osgood au observat o retenţie a calciului în organism după castraţie, într-un caz de osteomalacie în care tratamentul ovarian a dat rezultate din cele mai bune.

Antagonismul tiro-ovarian nu se menţine în ce priveşte eliminarea ureii şi a acidului fosforic care scad în insuficienţa ovariană şi cresc sub influenţa tratamentului ovarian (Senator, Parhon şi Papinian, Parhon şi Goldstein).

Din acest punct de vedere acţiunea tiroidei şi a ovarului sînt mai degrabă sinergice.

În ce priveşte oxidările, problema oferă încă puncte în litigiu. Acţiunea stimulantă asupra oxidărilor, funcţia „de foale" a glandei tiroide — este bine cunoscută. Unii autori admit că şi ovarul ar avea o acţiune analogă, castraţia determinînd o scădere a metabolismului bazal. Dar Andral şi Gavaret au observat că oxidările merg crescînd la ambele sexe pînă la epoca pubertăţii. De la această epocă creşterea continuă la sexul masculin şi se opreşte, din contra, la cel feminin, ceea ce ar arăta o actiune inhibitoare a ovarului asupra oxidărilor. Această acţiune ar explica şi abundenţa mai mare a ţesutului adipos la femeie.

În acest caz antagonismul tiro-ovarian s-ar menţine încă. Acest antagonism, pe care l-am văzut şi în ce priveşte dezvoltarea glandei mamare, se observă şi cu privire la secreţia laptelui. Cantitatea şi calitatea acestei secreţii scad sub influenţa tiroidectomiei şi se măresc din contra sub aceea a castraţiei şi a tratamentului tiroidian.

Şi unele fapte experimentale sprijină antagonismul tiro-ovarian.

Astfel, după Jeandelize, tiroidectomia la miel determină o pierdere exagerată a acidului fosforic prin urină, ceea ce se poate opune scăderii eliminării sub influenţa ovariectomiei. După Lortat Iacob şi Săbăreanu, ateromul se produce mai uşor — sub influenţa injecţiilor de adrenalină la animalele castrate decît la martore şi din contra mai greu la cele etiroidate.

Mai cităm aci experienţele lui Hallion care a demonstrat că injecţiile de extract ovarian determină o mărire a glandei tiroide, apreciabilă la oncometru.

Mai notăm de asemenea că după tiro-paratiroidectomie, Lee a observat o prelungire cu 25% a ciclului estrian la şoarecii albi. După paratiroidectomie el se prelungeşte numai cu 12%.

Raporturile *paratiroidelor* cu activitatea glandelor sexuale sînt mai puţin bine cunoscute. Parhon şi Goldştein n-au observat modificări ale paratiroidelor după castraţie. Mai de curînd însă, s-a notat hipertrofia

paratiroidelor la femelele gravide, ceea ce ţine poate, de un exces de hormon sexual feminin, ovarian sau placentar, în sîngele acestor femele. În aceeaşi ordine de idei, C. Parhon-fiul, a constatat variaţii însemnate ale calcemiei în raport cu activitatea sexuală la păsările femele. Calciul se dublează în sîngele păsărilor care ouă, ceea ce ar conduce la concluzia că aceste păsări prezintă o exagerare a funcţiei paratiroidiene. Riddle şi Reinart ajung la aceleaşi concluzii.

Studiind insuficienţa ovariană am văzut că Fichera a găsit hipertrofia *hipofizei* după castraţia ovariană. De asemenea am văzut că acromegalia este mai frecventă după menopauză. Ultimul fapt nu concordă cu opinia lui Maranon că după menopauză există o hipofuncţie a hipofizei. Este însă evident că aceasta poate fi determinată de bătrîneţe.

Se pare că raporturile hipofizo-ovariene sînt mai degrabă antagoniste. În acest sens Fichera găseşte că injecţiile de extract ovarian fac să regreseze numărul celulelor eozinofile din hipofiză, crescut în urma castraţiei.

De asemenea, tot în sensul unui antagonism vorbesc tulburările menstruale şi amenoreea din acromegalie şi gigantism. Evident însă că în aceste cazuri trebuie să ne gîndim şi la starea centrilor nervoşi din regiunea infundibulară şi periinfundibulară. Walker a observat că injecţia intraperitoneală de extract de lob anterior de hipofiză opreşte ovulaţia la găină, animalul rămînînd în stare de sănătate excelentă şi de cele mai multe ori crescînd în greutate.

Totuşi, Zondek ca şi Brouha şi Simonnet au observat stimularea dezvoltării organelor genitale femele sub acţiunea extractului de lob anterior de hipofiză. Stimulare care, după Zondek, are loc prin intermediul ovarului, dar Brouha şi Simonnet afirmă a fi observat-o şi la femelele castrate.

Blau şi Haucher găsesc că administrarea pe cale bucală sau injecţii de pulvere sau extracte — în special apoase de ovar — determină apariţia în lichidul cefalorahidian a unei substanţe ocitocice. Or, această substanţă pare a proveni din secreţia lobului posterior al hipofizei.

Izawa observă accelerarea dezvoltării ovarelor după ablaţia *pinealei.*

În ceea ce priveşte *suprarenalele,* se pare de asemenea că există un antagonism suprareno-ovarian. Pe lîngă faptele semnalate la studiul anovariei, mai amintim aici hipertensiunea arterială bine cunoscută în urma lucrărilor lui Maranon la femeile în vîrsta critică, dar şi la cele castrate mai de timpuriu. Este drept că hipertiroidia consecutivă castraţiei ar putea explica hipertensiunea printr-o sensibilizare la adrenalină, chiar dacă cantitatea acesteia n-ar fi mărită. Am văzut însă că după castraţia ovariană s-a notat şi o hipertrofie a medularei suprarenale.

Trebuie încă să mai adăugăm aici că suprarenalele se hipertrofiază şi în cursul sarcinii, ceea ce s-ar putea pune pe seama corpului galben. După Watrin, acesta nu face decît să sensibilizeze glandele faţă de acţiunea altor factori ce determină hipertrofia. Ceresoli observă mă-

rirea cantității de lipoizi din suprarenală în urma injecției de extract placentar. Știm că hormonul sexual feminin se găsește și în placentă.

Este deci posibil ca hipertrofia suprarenalei corticale să țină și de corpul galben. Alte fapte demonstrează de altfel că scoarța suprarenală se îmbogățește în substanțe lipoidice cînd acestea se găsesc în exces în organism. Or, ovarul foarte bogat în lipoizi, pare a exercita un rol însemnat din acest punct de vedere. Am vorbit deja despre hipercolesterinemia din cursul epocii premenstruale și menstruale. Beresin, Petrowsky și Maloff observă că extractul de ovar sensibilizează față de doze minime de adrenalină.

La studiul anovariei am vorbit despre efectele ei asupra *ficatului* și *pancreasului*. Cunoaștem mai puțin efectele insuficienței sau hiperfuncției acestor organe asupra ovarului. Parhon a observat congestia ficatului după o injecție intravenoasă (la cîine) de extract ovarian.

Există foarte importante raporturi *timo-ovariane*. Timusul nu pare să involueze la femelele castrate de timpuriu. Pe de altă parte, Sayro Suzaki obține atrofia acestui organ prin injecții de extract placentar. Or, am văzut că placenta conține, ca și ovarul, hormonul sexual feminim. Și *splina* se găsește în anumite raporturi cu ovarul. Am vorbit deja de modificările primului organ după extirpare.

Mai adăugăm aici că Spirito, după splenectomie, găsește o mărire a funcției ovogenetice a ovarului, dar foliculii devin atrofici și numai în mic număr ajung la maturitate.

Același autor găsește o mărire a greutății splinei și o creștere a foliculilor limfatici ai acesteia, în cursul sarcinii. Ne putem gîndi la acțiunea corpului galben și la aceea a hormonului sexual feminin, conținut atît în ovar cît și în placentă.

Unii autori au vorbit și de o secreție internă a uterului. Durrant. după histerectomie examinînd secreția vaginală, a văzut că, după o perioadă trecătoare explicabilă prin tulburările de circulație ale vaginului consecutive operației, fazele ciclului estrian se succed regulat, ceea ce arată că uterul n-are nici o acțiune asupra activității periodice a ovarului.

Cîteva cuvinte despre raporturile ovaro-testiculare.

După Le Dantee, ar exista un antagonism între aceste două glande. Herbst n-a reușit să obțină grefe de ovar la cocoș și de testicul la găină. Parhon și Goldștein transplantînd un ovar la un cățel și examinînd organul transplantat după 35 de zile, l-au găsit redus de volum și fără o structură caracteristică pentru ovar.

Tratînd cu preparate de ovar un cîine adult, aceiași autori au găsit glanda interstițială normală, dar spermatogeneza puțin manifestă.

Steinach observă, la rîndul lui, că grefele de glande genitale nu reușesc pe animale de sex opus cu glandele proprii intacte, dar că ambele glande pot coexista pe același individ, cînd animalul a fost în prealabil castrat.

Lipschütz explică acest fapt prin leziunea testiculului. Autorul arată că grefa ovariană reușește mai ușor cînd testiculul este lezat sau fixat în cavitatea peritoneală.

Lipschütz şi colaboratori găsesc că testiculele influenţează în sens negativ grefele ovariene, ceea ce se traduce prin numărul mic de rezultate pozitive şi printr-un timp de latenţă mai lung decît la animalele castrate.

Athias observă că grefa ovariană la mascul nu exercită o acţiune apreciabilă decît după reducerea masei testiculare.

Faptele acestea sprijină ideea existenţei unui antagonism relativ între glandele sexuale ale celor două sexe.

Alţi autori însă ca Pézard, Sand Carindroit, Pettinari nu admit antagonismul orhi-ovarian. Ultimul autor este de părere că reuşita mai bună a grefelor ovariene după ablaţia unui testicul, se explică prin faptul că în cazul cînd ambele testicule rămîn în loc, organismul are deja o cantitate suficientă de hormon sexual. Pentru el, pentru ca o grefă de glandă sexuală să reuşească este necesar ca organismul să fie în stare de carenţă absolută sau relativă în ceea ce priveşte hormonul sexual.

Şi spontan s-au văzut cazuri de hermafroditism adevărat la diferitele specii animale. Maria Woronzowa a relatat de curînd un astfel de caz la broască.

Oricum ar fi, se pare că prezenţa unei glande sexuale opreşte pînă la un punct dezvoltarea celei opuse.

Ablaţia ovarului la păsări determină dezvoltarea unui testicul pe partea opusă, ceea ce a permis lui Zawadowski să vorbească despre natura bisexuală a găinii.

Adăugăm în fine că există importante raporturi ovaro-mamare. Ovarul determină în mod normal dezvoltarea glandei mamare. Încetarea secreţiei ovariene cînd glanda mamară este în stare de hiperplazie favorizează secreţia laptelui. Pe de altă parte se pare că mamela secretă o substanţă ce inhibă funcţia ovariană. Dar această latură a problemei nu este bine elucidată.

Să încercăm acum a pătrunde mai departe în natura corelaţiilor ovarului cu celelalte glande şi cu organismul în general.

A priori, natura acestor raporturi se poate concepe în modul următor.

a) Produsul de secreţie al unei glande ar influenţa la distanţă funcţionarea unei alte glande direct sau prin intermediul sistemului nervos.

b) Ambele glande ar lucra în mod sinergic sau antagonist asupra sistemului nervos şi în felul acesta acţiunea lor s-ar însuma sau neutraliza.

c) Produsele lor s-ar combina, neutraliza etc., în circulaţie.

Experienţa lui Hallion, deja citată arată că extractele de ovar au o acţiune asupra volumului tiroidei, deci se pare că putem conchide că ovarul influenţează glanda tiroidă prin una din modalităţile cuprinse la punctul a).

Am putea presupune spre exemplu că unul sau mai multe produse secretate de ovar excită, inhibă, sau sînt utilizate de glanda tiroidă. Lipoizii din tiroidă ar putea, spre exemplu, să aibă oarecare raporturi directe cu cele din ovar (ultimele să fie spre exemplu înmagazinate şi utilizate într-un anumit fel de glandă tiroidă).

Oricum ar fi, Arman Gautier a susținut că glanda tiroidă dă organismului iodul și arsenicul pe care ovarul le face să se elimine prin sîngele menstrual. Hertoghe confirmă acest mod de a vedea. Se pare că aici ar fi vorba de fapt de un caz special, a ceea ce unul din noi a numit legea cererii și a ofertei în biologie și endocrinologie.

Ovarul ar excita funcția excretorie a glandei tiroide, aceasta ar elimina produsele sale de secreție, care ar fi utilizate de embrion în cazul cînd fecundația și nidația oului a avut loc și s-ar elimina prin sîngele menstrual ca inutile și poate în exces pentru organism, în cazul contrariu.

În ce privește raportul timo-ovarian de asemenea ni se pare a fi vorba de o aplicație analogă a legii mai sus menționate.

Ovarul ar excita la distanță funcția excretorie a timusului, care ar trimete în circulație nucleinele necesare pentru transformările mucoasei uterine, a trompelor etc. premergătoare nidației oului și mai tîrziu chiar dezvoltării embrionului.

Raporturi de același fel, mai obscure însă pentru un moment, par a exista între ovar și alte glande. Se pare chiar că ovarul, care influențează creșterea encondrală în sensul accelerării procesului de terminare al creșterii, ar putea influența în același mod țesutul osos din care ar utiliza în timpul sarcinii unele rezerve minerale. Pe de altă parte, Marbe a relatat cazul unei femei care, suferind o fractură a unuia din oasele lungi ale membrului inferior, a avut o întrerupere a menstruației, ceea ce autorul a interpretat ca un proces de reacție favorabilă regenerării osului, ovarul părînd a favoriza pierderea calciului.

Poate prin același mecanism general se poate explica și raportul paratiro-ovarian.

Ovarul ar excita funcția paratiroidiană care, influențînd în mod favorabil retenția calciului în organism, ar contribui la dezvoltarea embrionului, la osteogeneză, la formarea cochilei oului la păsări etc.

Nu este exclus de altfel ca corelațiile dintre ovar și una sau alta dintre glandele endocrine sau alt organ să recunoască mecanisme multiple.

Problema aceasta reclamă încă cercetări numeroase.

GREFELE DE OVAR. TERAPIA OVARIANĂ. RADIOTERAPIA OVARIANĂ. TERAPEUTICA ANTIOVARIANĂ.

Grefele de ovar, practicate în scop de a înlocui funcția organului insuficient sau extirpat, au dat, uneori, rezultate din cele mai interesante.

Astfel, Morris, grefînd un fragment de ovar în peretele uterin al unei femei amenoreice, observă reapariția menstrelor.

Mai în urmă, în urma autogrefei de ovar, același autor observă chiar o sarcină, urmată de avort în 3 luni.

Aceeași operație a fost practicată ulterior de Frank, Dudley, Delagenière, Mauclaire, Tuffier.

Grefele au fost făcute în regiuni diferite: peretele uterin, ligamentul larg, trompă, peritoneu, țesut celular subcutanat.

În teza lui Jardy sînt relatate mai multe cazuri de autogrefă cu rezultate satisfăcătoare.

Junenez de la Serrano și Haro Garcea relatează trei cazuri de grefă ovariană homoplastică. În primul caz operația a fost practicată în urma castrației. Regulele apărură 5 luni după operație.

În cazul al doilea, bolnava suferea de o anexită cronică cu ovarialgie. Aceasta a dispărut după grefa ovariană, dar numai pentru un interval de trei luni.

În sfîrșit, în cazul al treilea, era vorba de o femeie amenoreică, cu tulburări psihice. În urma operației menstruația se restabili, și fenomenele psihice s-au ameliorat.

Perrazi efectuează de asemenea grefe homoplastice și autoplastice la femei ce au suferit histerectomii cu ablația ovarelor. Autorul arată că în grefele homoplastice trebuie ținut seama de afinitățile sanguine dintre femeia de la care se ia organul și aceea la care se implantează.

Tuffier și Letulle preconizează transpoziția intrauterină a ovarului prevăzut cu pediculul vascular, în caz de salpingită dublă, ca mijloc de a conserva menstruația și uneori de a permite fecundația.

Tuffier și Bour citează mai mulți autori care au obținut cu grefele de ovar rezultate bune din punctul de vedere al stării generale și, chiar, sarcina (Morris, Ester, Mayer, Petit).

Alături de grefele de ovar trebuie să menționăm *opoterapia ovariană.*

Lui Brown Sequard îi revine meritul de a se fi gîndit cel dintîi la a trata cu un extract de ovar femeile bătrîne sau debile.

Villeneuve, Brown au încercat acest tratament (injecții de emulsie ovariană) la femeile atinse de debilitate fizică, obținînd rezultate bune.

Regis, Féré au întrebuințat acest tratament în cazurile de tulburări psihice în urma ovariotomiei.

Jayle, Mainzer, Lissac, Murret, Chrobach, Parhon și Goldștein, Marbé etc. au întrebuințat același tratament în anovaria postoperatorie sau în cazuri de insuficiență ovariană cu rezultate bune, determinînd retrocedarea simptomelor cunoscute.

Mond a preparat tablete, fie din ovarul total, fie din substanța corticală singură, fie numai din foliculi. Nu pare să fi reușit a obține o diferență netă de acțiune. Tratamentul ovarian a fost de asemenea întrebuințat cu succes în alte stări în care ovarul era alterat în funcțiile sale.

Astfel, Delaunay, Parhon și Goldștein, Leopold, Lévi, Coulaud, Maurin, Lazarevitch l-au întrebuințat cu succes în cazuri de gușă și în special în sindromul Basedow.

Savini, Parhon împreună cu Hortolomei și Bacaloglu l-au întrebuințat cu succes în tahicardia paroxistică la femeie.

Spillmann, Etienne, Fideli, tratează cloroza cu rezultate bune întrebuințînd fie glanda proaspătă, fie pulberea sau extractul de ovar.

Senator a întrebuinţat acest tratament în osteomalacie observînd o ameliorare, dar nu exclude ca aceasta să fie fost datorită altor factori (regim etc.).

Murret a propus de asemenea tratamentul ovarian în osteomalacie şi în guşa exoftalmică. Tambroni a întrebuinţat tratamentul ovarian şi în bolile mintale. El convine mai ales cazurilor de melancolie în care insuficienţa ovariană are un rol patogenetic important. Unele cazuri de manie, psihastenie, neurastenie (Vidal) pot beneficia de tratamentul ovarian. Acest tratament este de asemenea indicat în paralizia generală, deoarece insuficienţa ovariană constituie un factor agravant în această boală.

Zavadier a obţinut rezultate bune cu tratament ovarian într-un caz de hemofilie gravă. Grant întrebuinţa acelaşi tratament la un băiat de 8 ani, care în urma unei tăieturi la picior a avut o hemoragie gravă. A treia zi autorul administrează extractul ovarian, iar după trei zile de tratament, hemoragia s-a oprit ceea ce autorul atribuie extractului ovarian.

Evident că această concluzie este discutabilă.

Tratamentul ovarian a fost întrebuinţat cu rezultate bune şi în unele cazuri de sindrom Dercum (Sicard şi Roussy, Sicard şi Berkowitch, Poggio) ; în migrenă (Léopold Lévi), în astm (Claude şi Saleur) ; în unele cazuri de tulburări gastro-intestinale, gastralgii, constipaţie etc. (Marbé, Coste şi Greenway) ; în cancer (?) (Fellner).

El este indicat de asemenea în cazurile de acromegalie şi gigantism la femei, în diabetul apărut la menopauză şi în cel hipertiroidian, în tuberculoza cu fenomene de eretism nervos şi cardiovascular şi cu tendinţa la hemoptizii.

Verotti l-a întrebuinţat cu succes la o femeie amenoreică atinsă de un psoriazis generalizat. Steinach susţine a fi putut obţine fenomene de intinerire sau de reactivare a organismului bătrîn (la femei), cu un preparat ovarian.

James şi Taylor recomandă tratamentul cu corp galben în vărsăturile toxice gravidice (autorii disting vărsături reflexe şi nervoase). Corpul galben nu trebuie însă întrebuinţat în injecţii intravenoase, el putînd în asemenea împrejurări provoca avortul.

Lehmann tratează vărsăturile gravidice incoercibile cu extractul proteidic al ovarului, pe cale bucală sau hipodermică, obţinînd rezultate bune cu ambele procedee, ultimul lucrînd mai repede.

Uneori tratamentul ovarian lucrează mai bine asociat cu alte produse opoterapice sau cu alte medicamente. Astfel Pouget îl recomandă în sterilitate, asociat cu cel tiroidian sau hipofizar.

Autorul recomandă extractul proteidic. Sergent a întrebuinţat tratamentul tiro-ovarian într-un caz de mixedem frust. Aceeaşi asociaţie convine în unele cazuri de reumatism cronic.

Sub ce forme vom administra preparatul ovarian?

Bru este de părere că există două substanţe active, una de natură proteidică, pe care o numeşte agomensina şi care ar favoriza menstrua-

ţia şi o alta de natură lipoidică care ar opri scurgerea sanguină şi pe care o numeşte sistomensină.

O atare concepţie ni se pare foarte discutabilă, Cercetările făcute de unul dintre noi, cu Dumitrescu şi Dan, au arătat că extractele lipoidice provoacă adeseori menstruaţia la femei amenoreice, iar Constanţa Parhon a obţinut apariţia menstruaţiei la femei amenoreice, sau a putut precipita menstruaţia cînd ea exista, întrebuinţînd lipoizi placentari. Majoritatea autorilor au găsit de altfel că substanţa specifică din ovar se găseşte în extractele lipoidice.

Vom recurge deci la acestea pe calea bucală, fie administrînd în medie 4—8 cg pe zi [1]), fie şi mai bine încă sub forma de injecţii.

Trebuie să adăugăm însă că studiile recente ale hormonului ovarian conduc la concluzia că ar fi vorba de o substanţă diferită şi de fosfatide şi de esterii de colesterină şi chiar solubilă în apă, a cărei eficacitate se poate controla injectînd-o la şobolani sau şoareci în o anumită doză (unitatea de şobolani sau de şoarece) pentru a provoca starea de estru.

Este de văzut care sînt dozele necesare la femeie şi este încă de studiat dacă sensibilitatea faţă de această substanţă nu variază de la o specie la alta.

Adăugăm aici că *iradierea* uşoară a ovarelor exercită o acţiune stimulantă asupra funcţiilor endocrine pe cîtă vreme tratamentul radioterapic energic le inhibă.

Tratamentul tiroidian, intensiv mai ales (şi cel cu glanda mamară pe cît se pare), inhibă funcţia ovariană.

Totuşi, tratamentul tiroidian în doze potrivite la femei cu insuficienţă tiroidiană, la fete cu infantilism hipotiroidian, poate stimula activitatea endocrină a ovarului şi face să apară menstruaţia.

O acţiune asemănătoare pare a reveni şi extractului de lob posterior de ipofiză.

Dacă serul animalelor castrate ar avea o acţiune antiovariană (Hoffmann), aceasta rămîne încă de studiat.

PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA FIZIOLOGIEI, PATOLOGIEI ŞI BIOLOGIEI OVARULUI PRIVIT CA GLANDĂ ENDOCRINĂ

Ovarul este glanda însărcinată cu funcţia reproducerii la femeie.

Pe lîngă funcţia ovogenezei acest organ, prin intermediul secreţiei sale interne, prepară organismul feminin pentru actul reproducerii.

Sub influenţa acestei secreţii se dezvoltă organele genitale, vagin, uter, trompe. De asemenea glanda mamară. Creşterea encondrală se termină, bazinul se lărgeşte. Organismul feminin, graţie unei troficităţi speciale asigurată de aceeaşi secreţie, capătă caracterele morfologice proprii sexului.

[1]) O pilulă de lipovarină, conţine 2 cg extract eterat ; o fiolă conţine aceeaşi doză.

Paralel cu toate aceste modificări morfologice şi fizio-chimice, se produce şi diferenţierea psihică proprie sexului feminin.

Cercetările experimentale pe animale, ca şi unele fapte din domeniul patologiei, arată că şi această diferenţiere este sub dependenţa ovarului.

Analiza mai amănunţită arată că funcţia endocrină a ovarului este complexă şi supusă unui anumit ritm.

O dată cu dezvoltarea foliculilor şi sub influenţa secreţiei interne a celulelor lor (teaca internă, stratul granulos, poate ovulul însăşi) se observă o proliferare a epiteliului vaginal care devine mai gros, apar uneori celule cornoase în stratul profund al acestuia, se poate observa congestie şi edem al corionului mucoasei, figuri cinetice în stratul profund al epiteliului, în timp ce celulele stratului superficial încep să se descuameze.

Fenomenele acestea se accentuează paralel cu creşterea foliculului, ruperea lui şi formarea corpului galben. Se observă apoi o invazie de leucocite, elementele epiteliului suferă o transformare mucoasă; în fine, leucocitele dispar, epiteliul se regenerează şi mucoasa vaginală revine la stadiul de repaus, pentru ca după un timp, variabil cu specia animalului, aceleaşi transformări evolutive şi involutive să reînceapă.

Uterul la rîndul lui suferă modificări analoge şi anume găsim congestia şi hipertrofia organului; îngroşarea corionului, proliferarea mucoasei. Aceste fenomene merg accentuîndu-se paralel cu dezvoltarea corpului galben. În cazul cînd fecundaţia are loc, corpul galben persistă pînă către sfîrşitul sarcinii, şi în acelaşi timp şi hiperplazia uterină.

În caz contrariu, corpul galben involuează şi paralel cu el şi mucoasa uterină ale cărei celule superficiale degenerează, se descuamează şi mucoasa intră în repaus.

În oviduct găsim celulele mucoasei în activitate secretorie, în faza foliculară, în activitate excretorie, în faza luteinică, pentru ca apoi epiteliul să revină în faza de repaus.

Glanda mamară de asemenea se dezvoltă sub influenţa funcţiei endocrine a ovarului şi în special a corpului galben (Ancel şi Bouin).

În ceea ce priveşte raporturile ovarului cu restul organismului, se poate afirma că acest organ influenţează la distanţă diferitele glande: tiroidă, timus, suprarenală etc., cerîndu-le pe calea curierilor chimici, hormonele de care are nevoie pentru propria sa existenţă şi în special pentru îndeplinirea funcţiei sale esenţiale, edificarea noilor organisme.

La rîndul lor, diferitele glande influenţează dezvoltarea şi funcţionarea ovarului. Un astfel de rol revine mai cu seamă tiroidei, lobului anterior al hipofizei şi de asemenea, pe cît se pare, corticosuprarenalei şi timusului.

Ovarul intervine în schimburile nutritive şi în menţinerea compoziţiei normale a sîngelui.

El intervine în organogeneza glandei mamare, a uterului, trompelor şi poate servi ca tipul acţiunii hormonale asupra organogenezei. Este probabil că pentru o sumă de alte organe se produc procese analoge.

În ceea ce priveşte funcţia diferitelor părţi ale ovarului, există încă multe puncte obscure.

Itagaki găseşte că extractul de glandă interstiţială scade tonicitatea muşchiului uterin şi inhibă contracţiile.

Steinach şi Holzknecht găsesc modificări în tractul genital şi dezvoltarea glandei mamare în urma iradierii ovarelor cu o doză moderată de raze Röntgen, atunci cînd glanda interstiţială se hipertrofiază

Corpul galben de asemenea intervine în dezvoltarea mucoasei uterine şi a glandelor mamare.

Distrugerea lui precoce împiedică apariţia menstruaţiei prin inhibarea procesului proliferativ al mucoasei uterine, pe cîtă vreme distrugerea lui atunci cînd proliferarea a avut loc sau este în curs, precipită apariţia menstruaţiei.

Dar menstruaţia poate avea loc şi fără corp galben, în mod excepţional.

Incizia corpului galben în cursul gravidităţii a fost văzută întrerupînd sarcina (Sokoloff, Fränkel).

Totuşi acest fenomen nu este obligatoriu şi s-a văzut alteori sarcina continuînd după ablaţia corpilor galbeni şi a ovarelor înseşi.

Placenta pare a avea în cursul sarcinii şi o funcţie identică cu a ovarelor. Mai mulţi autori au observat că injecţiile de corp galben măresc contracţiile uterine sau chiar le determină (Itagaki), inhibă ovulaţia (Pearl şi Surface, Kennedy), putînd chiar produce o sterilitate temporară (Haberland, Knaus, Papanicolau). În urma administrării de corp galben la şobolani, Sack găseşte o retenţie de azot care ar fi în legătură cu dezvoltarea ţesutului muscular.

Am văzut de asemenea că după mai mulţi autori fenomenele preestriale ar fi datorite pătrunderii în organism a hormonului secretat de foliculi (Allen, Marschall şi Wood).

Injecţiile de lichid folicular provoacă estrul la femelele castrate sau impubere (Allen şi Doisy, Courrier, Tsu Zong Yung etc.), şi, după Vintemberger, o dezvoltare a mamelelor la ambele sexe. În plus injecţiile de lichid folicular determină prelungirea estrului la femelele normale şi provoacă apariţia lui la cele în lactaţie.

Brouha şi Simonnet au arătat că lichidul folicular are şi o acţiune asupra uterului *in vitro,* determinînd contracţii uterine sau mărindu-le intensitatea cînd ele există deja. Cu mărirea amplitudinii contracţiilor efectul lichidului folicular scade, apoi dispare.

Autorii se întreabă dacă variaţiile contractilităţii uterine nu sînt în raport cu acţiunea directă a hormonului folicular asupra uterului.

Ei mai găsesc că spălînd uterul în stare de estru, organul este adus în repaus, cîtă vreme lichidele de spălătură determină reapariţia contracţiilor, ceea ce pare a spijini concepţia de care vorbeam.

Extractul din aceste lichide poate provoca estrul la o femelă castrată.

Totuşi, autorii nu sînt încă de acord asupra formaţiunii ovariene ce determină estrul. Este sigur că substanţa activă există atît în lichidul folicular cît şi în corpul galben şi poate şi în glanda interstiţială. De asemenea în placentă şi în sîngele femeii.

Un rol nu mai puţin important revine în dezvoltarea glandei mamare, placentei şi fătului însuşi. Către sfîrşitul sarcinii corpul galben involuează, apoi o dată cu naşterea orice stimul proliferator al glandei incetează şi se stabileşte secreţia lactată care pare a corespunde unui proces involutiv, degenerativ, al glandei mamare.

Funcţia menstruală, descuamarea mucoasei uterine şi hemoragia caracteristică se prezintă de asemenea ca un proces degenerativ cauzat de încetarea stimulului proliferativ al secreţiei foliculare şi luteinice. Este consecinţa unei adevărate căderi a nivelului trofic şi echivalent cu un avort rudimentar.

Ovarul intervine nuanţînd şi constituţia somato-psihică a femeii într-un sens sau într-altul, după epoca cînd intră în funcţie, intensitatea funcţiei sale etc.

Maranon a emis o ipoteză interesantă relativă la funcţiile ovariene.

Acest organ ar avea trei funcţii şi anume: o funcţie genitală, acea a ovulaţiei, menstruaţiei şi concepţiei.

O funcţie sexuală care ar ţine sub dependenţa ei morfologia şi psihologia caracterelor sexului.

In fine, o funcţie generală referitoare la acţiunea ovarului asupra celorlalte organe a metabolismului etc.

Prima funcţie ar fi datorită corpului galben, care sensibilizează mucoasa uterină şi o face aptă pentru nidaţiune, şi apoi inhibă ovulaţia în tot timpul gestaţiei.

Ţesutul interstiţial ar fi acela care prezidă la apariţia caracterelor sexuale primare, secundare şi terţiare.

Cît despre funcţia generală a ovarului, ea nu se poate în prezent localiza într-o porţiune anumită a organului.

Tulburările generale datorite castraţiei n-ar fi atît consecinţa absenţei unei secreţii cît a reacţiei celorlalte organe faţă de lipsa ovarului.

Ipoteza lui Maranon nu este lipsită de interes, ea ar putea da loc la unele cercetări noi. Totuşi, ea ni se pare în parte contrazisă de unele fapte. Astfel, este deja dovedit că foliculii intervin în prepararea mucoasei uterine pentru nidaţie şi corpul galben pare a prelungi numai acţiunea foliculară. In plus am văzut deja ubicuitatea hormonului folicular.

Ovarul se resimte de diferitele influenţe generale, infecţii, intoxicaţii, iradiaţii etc., care pot determina fenomene de excitaţie sau de deficit după intensitatea acţiunii lor.

De asemenea, influenţele externe, temperatura ambiantă etc. îl influenţează direct sau indirect. Aceste influenţe pot explica în parte acţiunea mediului asupra descendenţei, după cum a arătat Hart.

ЯИЧИИК КАК ЖЕЛЕЗА ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

РЕЗЮМЕ

Эта работа является обширным синтезом, представлениым в форме доклада в Отделении гинекологии Конгресса по гинекологической хирургии, акушерству и урологии, имевшем место в 1927 году. В отдельных главах ее расматриваются следующие проблемы: 1) нормальная и патологическая морфология яичника; 2) морфология мочеполовой системы и целостного организма в связи с вариациями яичниковых функций; 3) химизм яичника; 4) отсутствие или функциональная недостаточность яичников; 5) клиническая картина повышенной функции яичников; 6) экспериментальные исследования посредством яичникового экстракта и воспроизведение экспериментальной гиперфункции яичника; 7) функциональное исследование яичника; 8) взаимоотношение между изменениями яичниковых функций и различными патологическими состояниями; 9) взаимоотношение яичника главным образом с остальными железами внутренней секреции и корреляции между различными внутрияичниковыми образованиями; 10) лечение экстрактом яичника и яичниковые заболевания; 11) общий обзор по физиологии, биологии и патологии яичников.

Работа вышла в свет в виде библиографии, насчитывающей 650 названий. В ней подробно рассматриваются следующие проблемы: анатомическая конституция, эмбриология и атрезия яичника, сравнительная морфология яичника, яичник в течение овуляционного цикла, морфология яичника при некоторых патологических состояниях и в известных экспериментальных условиях, как, например, аменорея, пузырный занос, воспалительные заболевания яичника, удаление яичиика, вирилизм, остеомаляция, шизофрения, мания, меланхолия, эпилепсия, старческое слабоумие, постнатальный психоз, пеллагра, прогрессивный паралич, эпидемический энцефалит, различные токсикоинфекции, влияние ионизирующих излучений, структура трансплантированных яичников, культуры яичниковой ткани, яичники у животных в состоянии парабиоза, при клиническом и экспериментальном гермофродитизме и при состояниях недостаточного питания. Изучены также циклические функции яичника и параллельные изменения половых органов и молочной железы и, наконец, химический состав яичника.

С клинической и экспериментальной точек зрения подробно анализируются яичниковые синдромы, а также действие яичниковых гормонов. Вслед за изложением методов функционального исследования яичника, автор переходит к анализу взаимоотношений между яичником и рядом патологических состояний: дисминорея, выпадение половых органов, миома матки, маточное кровотечение, раннее половое развитие, хлороз псевдогермафродитизм с половыми извращениями, вирилизм, акромегалия, диабет, рахитизм, экзема, Acnee пигментная, зуд, эритема, болезнь Деркума, базедова болезнь, рак, мигрень, бронхиальная астма, психастенический синдром, истерия, эпилепсия, различные психозы, воспаление

десен, невралгии, почечно-каменная болезнь. Рассматривается также взаимоотношение яичника с мозговым придатком, щитовидной железой, надпочечниками, печенью, поджелудочной железой, вилочковой железой, селезенкой, околощитовидными железами и т. д.

Глава, посвященная терапевтике, содержит следующие разделы: пересадка яичника, яичниковая опотерапия и ее показания, облучение яичников, лечение щитовидным экстрактом при яичниковых синдромах и т. д.

В заключительной главе в общих чертах подчеркивается значение яичника, как эндокринной железы в физиологии, патологии и биологии.

L'OVAIRE, GLANDE ENDOCRINE

RÉSUMÉ

Ce travail représente une synthèse de proportions assez importantes, présentée sous forme de rapport à la Section de Gynécologie du Congrès de Chirurgie, Gynécologie, Obstétrique et Urologie, en 1927. Des chapitres séparés sont consacrés à : 1. la morphologie normale et pathologique de l'ovaire ; 2. la morphologie du tractus génital et de l'organisme, én général, en rapport avec les variations des fonctions ovariennes ; 3. la chimie de l'ovaire ; 4. l'anovarie et l'insuffisance ovarienne ; 5. la clinique de l'hyperovarie ; 6. les recherches expérimentales à l'aide d'extraits d'ovaire et l'hyperovarie expérimentale ; 7. l'examen fonctionnel de l'ovaire ; 8. les rapports entre les troubles des fonctions de l'ovaire et différents états pathologiques ; 9. les corrélations de l'ovaire avec les autres glandes endocrines et les corrélations entre les différents formations intra-ovariennes ; 10. le traitement ovarien et les affections de l'ovaire ; 11. aperçu général de la physiologie, biologie et pathologie de l'ovaire.

Ce travail a paru avec une bibliographie de 650 titres. L'auteur analyse de façon détaillée : la constitution anatomique, l'embryologie de l'ovaire et l'atrésie ovarienne ; la morphologie comparée de l'ovaire ; l'ovaire au cours du cycle sexuel ; la morphologie de l'ovaire dans certains états pathologiques et dans des conditions expérimentales déterminées, tels l'aménorrhée, la môle hydatiforme, les lésions inflammatoires de l'ovaire, l'hystérectomie, le virilisme, l'ostéomalacie, la démence précoce, la manie, la mélancolie, l'épilepsie, la démence sénile, la psychose puerpérale, la pellagre, la paralysie générale, l'encéphalite épidémique, les intoxications et infections diverses et par suite des radiations ; la structure des ovaires transplantés, les cultures de tissu ovarien ; les ovaires des animaux en parabiose, dans l'hermaphroditisme clinique et expérimental et dans les états de sous-alimentation. Il étudie également les modifications parallèles des organes génitaux et de la glande mammaire, ainsi que la composition chimique de l'ovaire.

Les syndromes ovariens sont minutieusement analysés, tant au point de vue clinique qu'expérimental, aussi bien que l'action des hormones ovariennes. L'exposé des méthodes d'examen fonctionnel de l'ovaire est suivi d'une analyse des rapports entre les ovaires et toute une série de conditions pathologiques: dysménorrhée, prolapsus génital, myome de l'utérus, métrorragies, puberté précoce, chlorose, virilisme, pseudo-hermaphroditisme avec inversion sexuelle, acromégalie, diabète, ostéomalacie, eczéma, acnée hyperpigmentaire cutanée, prurit, érythèmes, maladies de Dercum, de Basedow, cancer, migraine, asthme bronchique, syndrome psychasthénique, hystérie, épilepsie, psychoses diverses, gingivites, névralgies, lithiase biliaire. Les corrélations entre l'ovaire et l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales, le foie, le pancréas, le thymus, la rate, les parathyroïdes, etc. sont également etudiées.

Le chapitre de la thérapeutique comprend: les greffes d'ovaire, l'opothérapie ovarienne et ses indications, la radiothérapie appliquée à l'ovaire, le traitement thyroïdien dans les syndromes ovariens, etc.

Le dernier chapitre traite de l'importance de l'ovaire, en tant que glande endocrine, en physiologie, pathologie, et biologie en général.

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

ASUPRA UNOR FUNCȚIUNI PUȚIN CUNOSCUTE ALE OVARELOR *

Un fapt cunoscut de toți este că la indivizii castrați sistemul pilos este foarte puțin dezvoltat. Mai cu seamă cînd castrația s-a făcut înainte de pubertate, barba și mustățile nu se mai dezvoltă aproape deloc. Dacă mai adăugăm la acest fenomen și o tendință de îngrășare, o voce pițigăiată, atunci vedem că ne aflăm în fața unor indivizi al căror sex pare greu de determinat. În atare cazuri avem a face într-adevăr cu ființe asexuate. Pentru ce însă suprimarea testiculelor atrage după sine dispariția, în parte, a caracterelor ce aparțin sexului masculin, sau împiedică completamente dezvoltarea acestora, cînd supresiunea lor s-a făcut în vîrstă fragedă? Deși acest fapt a atras deja de mult timp atenția fiziologiștilor, totuși, din acest punct de vedere, chestiunea a fost puțin studiată. Opinia cea mai probabilă ni se pare a fi că aceste dezordini sînt datorite lipsei secrețiunii interne a testiculelor și poate și a epididimului, a cărui natură glandulară a fost de curînd pusă în evidență.

Fenomene cu totul opuse se petrec la femeia castrată sau la acelea ale căror glande genitale sînt sediul unor alterații patologice oarecare. Aceste modificări, asupra cărora vom insista în continuare, ale fizicului și ale psihicului femeii ni se par a putea fi puse în legătură cu funcțiunea glandelor ovariene, relație asupra căreia s-a insistat puțin pînă acum; cei mai mulți autori, care s-au ocupat cu studiul fiziologiei ovarelor, au lăsat-o chiar cu totul la o parte.

Astfel, nu este rar de a găsi la femeile bătrîne o dezvoltare mai mare a sistemului pilos, în special prezența unui început de barbă și mustăți și care uneori iau o dezvoltare așa de mare, încît au o înfățișare masculină. Tulburări de aceeași natură au fost notate de diferiți autori în

---

* În colaborare cu M. Goldștein. Publicat în România medicală, 1900, nr. 17—18, p. 352.

unele cazuri de castrație la femeie pentru chisturi sau tumori ale ovarelor. Faciesul acestor femei le dă un caracter de înrudire și într-adevăr se înrudesc prin comunitatea tulburărilor în funcțiunile glandelor lor genitale. Că fenomenele sînt în relație cu alterația acestora din urmă, că există chiar o legătură de cauzalitate, este pentru noi în afară de orice îndoială. Faptul că aceste caractere apar adesea la femeile bătrîne, a căror viață sexuală este în plină involuție, ale căror organe genitale sînt pe cale de atrofie, face evidentă înlănțuirea acestor fenomene. În același sens vorbește faptul că aceleași tulburări pot apare în urma castrației femeii sau că se întîlnesc în cazuri de alterațiuni patologice ale ovarelor la femei în plină viață sexuală.

Aceste schimbări ale exteriorului, precum și foarte adesea ale caracterului femeii, sînt pentru noi un indiciu sigur de o alterație în funcțiunile glandelor ovariene și credem că permit a diagnostica o atare afecțiune, chiar cînd lipsesc alte simptome. Astfel, am văzut în serviciul de boli nervoase al prof. dr. Marinescu, o femeie atinsă de paralizie generală, a cărei vîrstă nu trecea de 35 de ani și care prezenta un început de mustăți și de barbă. Singur acest fapt ne-a făcut să spunem că acea femeie are alterații ovariene. Urmînd cu examenul mai departe, am constatat o îngroșare a vocii, care avea un timbru masculin, mamelele erau atrofiate, menstruațiile încetaseră de cîțiva ani. Aceste diferite simptome întăriră opinia noastră. Bolnava sucombînd, examenul anatomo-patologic ne-a dat o confirmare definitivă și neîndoioasă. Într-adevăr, ovarul drept era sediul unui chist de mărimea unui mic ou de găină, cel stîng era puțin redus de volum. Preparațiile microscopice, făcute din ambele ovare ne-au arătat lipsa aproape completă a foliculilor De Graaf, de asemenea n-am putut găsi urme, chiar puțin recente, de corpi galbeni. În afară de aceasta, țesutul interstițial era sediul unor vaste hemoragii. Am mai examinat apoi un însemnat număr de ovare, provenind de la femei bătrîne, care prezentau tipul clinic pe care l-am descris — care aveau mustăți și barbă mai mult sau mai puțin dezvoltate — și am găsit leziuni microscopice analoge: absența completă sau aproape completă a foliculilor De Graaf și adeseori hemoragii interstițiale. Țesutul conjunctiv era uneori sediul unei degenerescențe parțiale, care-l făcea să se prezinte pe ici colo sub formă de noduli homogeni și cu puțină tendință la colorare, acestea par deci a fi urmele de degenerescențe vechi, a unor tuberculi cicatriceali de corpuri galbene. Pe cît vedem în toate aceste cazuri funcțiunile ovarelor erau compromise.



Aceste fapte vorbesc după părerea noastră pentru existența unei relații strînse între tulburările descrise și alterația funcțiunilor ovariene. Pentru noi secreția internă a ovarelor — care este astăzi un fapt demonstrat — ar influența prin anumite substanțe chimice creșterea sistemului pilos și anume ar împiedica pînă la un punct dezvoltarea lui. De altminteri se știe că anumite substanțe favorizează dezvoltarea

acestui sistem, altele din contră o împiedică [1]). Secreția internă a ovarelor ar lucra ca o atare substanță.

Ni s-ar putea obiecta, cu oarecare dreptate, că ovariatomia dublă nu determină, în multe cazuri, dezvoltarea sistemului pilos, precum că nu se observă acest din urmă fenomen la toate femeile bătrîne. Credem că se pot opune acestor obiecțiuni următoarele două fapte: 1) că tulburările descrise mai sus sînt probabil mai ușor provocate printr-o alterație în compoziția chimică a secreției interne, cum se întîmplă în cazuri de leziuni ale ovarelor, decît printr-o completă supresiune a acestei secreții, fie prin ovariotomie, fie printr-o simplă atrofie senilă; 2) că există o relație incontestabilă între funcțiunile diferitelor glande cu secreție internă și că unele dintre acestea ar putea, în anumite condiții, să suplinească pînă la un punct oarecare, unele din funcțiile ovariene, bineînțeles întrucît privește secreția lor internă. Această din urmă ipoteză mi se pare chiar cea mai probabilă, deși ar putea să intervie amîndouă.

Într-adevăr se pare că există o relație între dezvoltarea și funcțiunile ovarelor și între acelea ale hipofizei. Unele fapte din domeniul patologiei vorbesc în acest sens și tind să o pună în evidență. Așa că în cursul acromegaliei, care afecțiune pe cît se știe depinde de o alterație a corpului pituitar, supresiunea menstruațiilor este de regulă. Putem da chiar un exemplu de această natură. În serviciul de boli nervoase al prof. dr. Marinescu se află actualmente o acromegalică tipică, bolnavă de 24 de ani, și la care odată cu apariția maladiei, menstruațiile au încetat completamente, deși n-avea decît 22 de ani. Se poate întîlni chiar și atrofia uterului. Babinski a prezentat în ședința din 7 iunie 1900 a Societății de neurologie din Paris [2]) istoricul clinic și anatomo-patologic al unei bolnave în vîrstă de 17 ani, care prezenta anumite caractere de infantilism. „On est frappé — zice Babinski — après avoir fait deshabiller la malade, par la surcharge adipeuse du corp et par l'aspect infantile des organes genitaux qui contraste avec la taille, d'une hauteur moyenne, la malade du reste n'est pas menstruée". Bolnava se plîngea de dureri de cap, vederea era diminuată, avea edemul papilelor, memoria slăbită, reflexele exagerate, trepidații epileptice la picioare.

Examenul anatomo-patologic a relevat o tumoare epiteliomatoasà a hipofizei, dezvoltată pe seama epiteliului glandei pituitare. Neoplazia era în plină dezvoltare hiperplastică și care evoluție se efectua prin diviziune indirectă. Stroma conjunctivă era sediul unei degenerescențe mixomatoase. Ovarele și uterul, după dimensiunile lor, păreau să aparțină unei fetițe de 8—10 ani.

Mai credem nimerit de a aminti că în cursul acromegaliei se poate constata absența corpului tiroid, persistența timusului etc.

---

[1]) Dezvoltarea exagerată a părului la tuberculoși — vir pilosus — s-ar putea explica ca fiind provocată de produsele de secreție ale bacililor sau chiar a celulelor însăși, acestea fiind alterate în funcțiunea lor sub influența microbilor.

[2]) Revue Neurologique, 1900, nr. 11.

Din aceste exemple credem că reiese, în mod neîndoios, relaţia ce există între funcţiunile corpului pituitar şi între acelea ale ovarelor.

Să trecem la o altă glandă cu secreţie internă, anume la corpul tiroid, şi să examinăm puţin raportul ce există între acesta din urmă şi funcţiunile ovariene. Intr-adevăr, viaţa sexuală a femeii nu pare a fi cu totul străină maladiei Basedow, care, precum se ştie, este datorită în mare parte unei intoxicaţii cu produse tiroidiene. Or, Delaunay a publicat un caz de vindecare a maladiei Basedow prin ovarină [1]. Ceea ce este mai interesant şi mai conform cu vederile noastre, este că toate simptomele bolii au izbucnit în momentul precis al apariţiei menopauzei, fapt care a şi făcut pe Delaunay să încerce tratamentul cu ovarină. Era o femeie de 50 de ani, care nu prezenta decît puţină exoftalmie, dar în schimb avea o tahicardie extremă, însoţită de tremurături, de agitaţie nervoasă intensă, de hipertrofia corpului tiroid, de diaree, de vărsături şi de o slăbire foarte pronunţată.

Familia bolnavei se opuse la practicarea rezecţiei simpaticului cervical. Tratamentul cu tiroidină nu dăduse decît o ameliorare neînsemnată şi cu totul momentană, acelaşi insucces l-au avut şi alte medicamente ce-i fuseseră prescrise mai înainte. Din contra, ovarina, administrată în doze ce se prescriu de obicei în tratamentul accidentelor menopauzei, a produs imediat o ameliorare considerabilă şi peste puţin timp o vindecare care pare a fi definitivă.

Un alt exemplu, care de asemenea vorbeşte în favoarea ipotezei noastre asupra existenţei unei relaţii între funcţiunile diferitelor glande cu secreţie internă, îl găsim şi în afecţiunea descrisă de Rumo şi Ferarini sub numele de gerodermia-distrofică. Aceşti autori dau titlul de mai sus unei maladii caracterizată prin starea rugoasă şi zbîrcită a pielei, absenţa părului, chiar în regiunile unde la bărbaţi se găseşte mai totdeauna: buza superioară, bărbie, axilă, pubis. Abdomenul este gros, mamelele voluminoase, vocea răguşită, organele genitale atrofiate. Faptul însă care este în concordanţă cu ipoteza noastră este că există în cursul acestei afecţiuni alte distrofii ca acelea ale acromegaliei, ale mixedemului şi ale pseudohipertrofiei musculare. Pentru Rumo şi Ferarini, afecţiunea descrisă de ei este faţă de testicule, ceea ce mixedemul este faţă de corpul tiroid şi acromegalia faţă de glanda pituitară.

Asocierea la această maladie şi a simptomelor de pseudohipertrofie musculară, face să se bănuiască că şi această din urmă afecţiune poate să fie şi ea datorită tot unor tulburări în secreţiile interne.

Achard a comunicat în şedinţa de la 3 mai 1900 a Societăţii de neurologie din Paris [2], un caz de gigantism şi diabet. Marinescu şi Pierre Marie au notat coexistenţa glicozuriei cu acrogemalia. Marinescu, în colaborare cu Souques [3], descrie un caz de guşă exoftalmică, complicat de diabet zaharat; aceşti autori au găsit în literatura medicală 25 de cazuri de o atare complicaţie a maladiei Basedow. Din aceste cîteva

[1] Presse médicale, 1899, nr. 6.
[2] Revue Neurologique, 1900, nr. 7.
[3] Souqnes et Marinesco, *Goître exophtalmique compliqué de diabète sucré*, Bulletin médical, 1897, nr. 48.

exemple credem că ne putem întreba, dacă nu există şi o relaţie între funcţiile hipofizei şi cele ale corpului tiroid şi între secreţia internă a pancreasului.

Hiperhidroza se întîlneşte şi în afecţiunile ovariene şi în acele ale corpului tiroid.

Dacă am insistat asupra acestui lung şir de fapte este pentru a demonstra, cît se poate mai mult, relaţia ce poate să existe între celelalte glande cu secreţie internă şi glandele genitale: ovare şi testicule. Această relaţie o dată stabilită, se poate uşor deduce că unele efecte ale secreţiei interne a ovarelor ar putea în anumite cazuri să fie suplinite, în parte cel puţin, de unele din aceste glande.

Ni se mai poate face însă şi o altă obiecţie: pentru ce şi la femei se dezvoltă la pubertate părul în regiunea organelor sexuale şi în axilă, cînd tocmai atunci funcţiunile ovariene sînt în plină dezvoltare? Acest fapt să fie tot în legătură cu funcţiunile ovariene? Dacă ar fi însă aşa, ar urma ca acestea să favorizeze dezvoltarea sistemului pilos în anumite regiuni şi tot ele să o împiedice în altele. O atare explicaţie este desigur puţin probabilă. Considerăm însă că o dată cu pubertatea corpul tiroid se dezvoltă şi el mai mult; că pubertatea pare chiar, în parte cel puţin, a fi o funcţiune a corpului tiroid, căci atrofia lui produce infantilismul [1]), că la aceşti infantili apare pubertatea cu toate atributele ei în urma tratamentului tiroidian; că la infantili sistemul pilos este foarte puţin dezvoltat; ne putem întreba, cu drept cuvînt, dacă dezvoltarea sistemului pilos la femei în regiunile obişnuite, nu poate fi pusă pe seama corpului tiroid.

Şi dintr-un alt punct de vedere relaţia ce există între diferitele glande cu secreţie internă şi mai cu seamă funcţiunea acestor glande ne pare a avea foarte multă însemnătate. Credem că ele ne vor putea explica într-o zi oarecare diferenţe dintre anumiţi indivizi: dezvoltarea mai mare sau mai mică a sistemului osos, a celui pilos, tendinţe la îngrăşare sau slăbire etc. Într-un cuvînt, aceste glande ţin sub dependinţa lor starea generală a unui organism dat. Ele joacă un rol însemnat — oricît de curioasă ar părea unora această idee — în formaţia personalităţii fiziologice şi prin urmare psihologice a individului.

Chestiunea n-a fost încă pusă din acest punct de vedere, ni se pare însă că ar fi totuşi destul de importantă, deşi diferitele interpretări nu pot fi încă decît ipotetice.

În afară de acţiunea de oprire a dezvoltării sistemului pilos, ovarele par a întreţine şi alte atribute ale sexului masculin. Astfel sînt caracterele vocii, dezvoltarea mamelelor, uterului etc. [2]).

Credem că ovarele lucrează prin secreţia lor internă. Dar conexiuni nervoase, ce rămîn încă de determinat, pot explica alte fenomene, de exemplu, dezvoltarea mamelelor o dată cu pubertatea, secreţia laptelui la finele sarcinii etc. Poate de asemenea ca secreţiile glandelor genitale, atît la bărbat cît şi la femeie, să aibă o acţiune electivă asupra unor anumiţi centri nervoşi.

---

[1]) Brissaud, Leçons cliniques, 1899.

[2]) Se ştie că la bărbaţi castraţia aduce după sine atrofia prostatei.

Relativ la secreția ovariană, Livon a arătat că efectele sale sînt inofensive. Caratulla, Torelli, în Italia, apoi Gomez [1]), în Franța, au arătat, că castrarea sau menopauza diminuează cantitatea acidului fosforic eliminat prin urină. Opoterapia ovariană o readuce la normal sau o exagerează. Ce relație există între aceste fapte și între fenomenele asupra cărora am insistat noi ? Chestiunea rămîne încă de studiat.

Înainte de a termina credem nimerit să mai spunem cîteva cuvinte în privința sediului secreției interne a ovarelor. Duval și apoi Lebreton [2]) au susținut că cu această funcțiune ar fi însărcinat corpul galben. Alți autori ca Belley, Sobotta, Prenant admit de asemenea rolul glandular al corpului galben. Credem însă că este posibil ca și celulele foliculilor De Graaf, care înconjură ovula, să-și aibă rolul lor în această secreție, dar și din acest punct de vedere cercetări noi sînt necesare.

---

1) Gomez, *De l'opothérapie, ovarienne. Contribution a l'étude physiologique et thérapeutique de l'ovarine.* Thèse de Paris.

2) Lebreton, *Opothérapie ovarienne. Rôle du corps jaune.* Thèse de Paris.

CERCETĂRI ASUPRA LIPOIZILOR GLANDELOR GENITALE

ASUPRA LIPOIZILOR OVARELOR *

Printre diferitele produse elaborate de glandele genitale, substanțele lipoidice ni se pare că merită multă atenție.

Cercetările lui Ancel și Bouin, și Jeandelize asupra relațiilor glandei interstițiale cu infantilismul, acele ale lui Loisel, Domenico Cesa-Bianchi asupra relațiilor cu pubertatea sau activitatea genitală a animalelor, tind să arate că această foarte bogată lipoidogeneză are un rol important în acțiunea exercitată de testicul sau ovar asupra restului organismului.

Mai multe fapte fac să ne pară probabilă intervenția lipoizilor glandei interstițiale și a corpului galben în diferențierea sexelor din punctul de vedere al sistemului pilos.

Vom cita aici cercetările lui Armand Gautier și Bourcet asupra metabolismului iodului și arsenicului în raporturile cu tiroida, menstruația și dezvoltarea perilor; studiile lui Villemen asupra menstruației ca o funcție a corpului galben; lipsa pilozității la bărbații castrați înainte de pubertate și hipertricoza femeilor amenoreice; hipertricoza observată în anumite cazuri de tumori suprarenale a căror substanță corticală este foarte bogată în lipoizi; în sfîrșit, descoperirea iodului în ovare (Barrel) și faptul stabilit de Drexler că iodul care există în peri este legat de un lipoid.

Ajungem astfel să credem că iodul, și poate arsenicul, furnizate organismului de către tiroidă, se combină apoi cu lipoizii glandei interstițiale a ovarului și testiculului, sau cu acei ai corpului galben sau chiar ai glandelor suprarenale. Scurgerea periodică menstruală eliminînd din organism aceste substanțe, explică lipsa de pilozitate a femeii, pe cînd absența acestei căi de eliminare, explică, prin retenția substanțelor respective, hipertricoza femeilor amenoreice. În sfîrșit, absența sau prea mica abundență a acestor corpi la bărbatul castrat înainte de

* În colaborare cu G. Dumitrescu și C. Nissipescu. Publicat în C. R. Soc. Biol., 1909, t. LXVI, p. 650.

pubertate, ca şi la copii, explică lipsa de dezvoltare a pilozităţii corpului lor.

Acestea toate dovedesc interesul pe care îl prezintă studiul lipoizilor glandelor genitale. Autorii care au atins pînă în prezent această problemă, constată că aceste organe conţin grăsimi labile (Limon), lecitine (Loisel, Domenico Cesa-Bianchi).

Totuşi, problema este departe de a fi epuizată, şi noi ne propunem s-o reluăm din punct de vedere chimic, histochimic şi fiziologic.

Rezumăm aici primele noastre constatări.

Celulele glandei interstiţiale a ovarelor ca şi cele ale corpului galben (secţiuni practicate la microtomul de congelare pe piese fixate în formol 10%), se colorează viu prin metoda lui Herxheimer (cu roşu Scharlach). Soluţia lui Flemming le colorează în castaniu-gălbui dacă secţiunile sînt puse în ea timp de 1 pînă la 5 minute. O acţiune mai prelungită, mai ales la etuvă, le colorează în negru (cerneală de China). Dimpotrivă, grăsimea ţesutului celular subcutanat se colorează în castaniu-închis sau în negru, chiar după 1 pînă la 5 minute. Violetul de genţiană colorează celulele corpului galben şi ale glandei interstiţiale şi este aproape fără acţiune asupra grăsimii subcutanate. Aceeaşi constatare este valabilă şi pentru albastrul de toluidină (coloraţia verde albăstruie a celulelor corpilor galbeni şi ale glandei interstiţiale). Cu această din urmă coloraţie, lichidul ovisacilor se colorează în violet. Colorarea slabă cu acid osmic, colorarea cu violetul de genţiană şi toluidină aparţine, după Loisel, lecitinelor, substanţe care ar rezista mult timp acetonei. Dimpotrivă, ţinînd secţiunile noastre timp de zece minute în această substanţă, am constatat că ele îşi pierdeau afinităţile tinctoriale citate mai sus. Aceeaşi acţiune o are alcoolul absolut cald timp de 10 pînă la 15 minute.

Dacă concentrarea alcoolului este mai slabă (90°) şi timpul mai scurt (3 pînă la 5 minute), grăsimea ovariană, ca şi de altfel aceea a ţesutului adipos propriu-zis, nu se dizolvă. În acelaşi mod se comportă şi grăsimea ţesutului adipos şi aceea a ovarelor, dacă ţinem secţiunile cîteva minute în benzol, esenţă de terebentină sau eter.

Am mai căutat să extragem lipoizii din pulberea de ovar din comerţ, făcînd să activeze (ca şi Iscovescu pentru lipoizii sîngelui) eterul (la rece) în doză de 300 g la 10 g de pulbere de ovar, timp de două zile, filtrînd şi concentrînd soluţia şi adăugînd o cantitate mare de acetonă se obţine un precipitat floconos gălbui. Dacă facem să acţioneze acetona asupra extractului eterat la cald, prin aparatul lui Sohxlet (extract filtrat şi concentrat), precipitatul este mai colorat şi aderă în parte la peretele eprubetei. Cu benzol, extractul eterat concentrat dă un precipitat alb. Cloroformul nu tulbură soluţia eterată.

★

Acestea sînt primele noastre rezultate. Vom conchide în mod simplu că, în celulele interstiţiale ale ovarului şi în acele ale corpului galben se găsesc lipoizi care diferă, prin mai multe caractere, de grăsimea ţesu-

tului adipos propriu-zis. Ne propunem să continuăm studiile noastre căutînd să precizăm constituţia chimică a acestor lipoizi şi acţiunea lor fiziologică.

IMPORTANTA LIPOIZILOR ÎN FIZIOLOGIE, PATOLOGIE ŞI TERAPEUTICĂ*

Cercetările histologice referitoare la glandele genitale — cercetări datorite lui Loisel, Cesa-Bianchi, Babeş etc. — au arătat abundenţa substanţelor lipoidice în aceste organe, şi mai ales în glanda interstiţială a testiculului şi ovarului, ca şi în corpul galben.

Acest fapt avea importanţă din punct de vedere fiziologic, şi, în cartea pe care unul din noi a publicat-o cu Goldştein asupra *Secreţiilor interne* (ianuarie 1909), vorbind de cercetările referitoare la principiul activ al testiculului — principiu prin care această glandă întreţine dezvoltarea caracterelor sexuale şi influenţează creşterea şi nutriţia generală — scriam rîndurile următoare:

„Prezenţa unei mari cantităţi de lipoizi în testicul, mai ales în glanda interstiţială, necesită experienţe cu aceste substanţe izolate din testicul, în vederea stabilirii acţiunii lor fiziologice" (p. 628).

Pentru prima oară, socotim noi, s-a atras atenţia cercetătorilor asupra importanţei fiziologice pe care o pot avea lipoizii glandelor genitale.

Într-o notă ulterioară, pe care doi din noi au prezentat-o împreună cu Nissipescu, atragem din nou atenţia asupra rolului pe care lipoizii glandelor genitale pot să-l aibă în acţiunea exercitată de testicul şi ovar asupra restului organismului.

Cu această ocazie am încercat chiar să arătăm în ce mod aceste substanţe lipoidice ar putea interveni în diferenţele sexelor din punct de vedere al sistemului pilos.

Armand Gautier căutase motivul acestor diferenţe în faptul că la bărbat, iodul şi arsenicul se elimină în general prin perii epidermului şi anexele sale, pe cînd la femeie aceste substanţe se pierd prin sîngele menstrual. Aceşti corpi eliminîndu-se la bărbat prin epidermă, întreţin dezvoltarea sistemului pilos.

Însă un atare mod de a interpreta fenomenele era incapabil să explice dece copiii ambelor sexe, ca şi bărbaţii castraţi înainte de pubertate rămîn de asemenea spîni.

Dimpotrivă, dacă se admite rolul lipoizilor glandelor genitale, fenomenele devin uşor de înţeles.

Într-adevăr, aceste substanţe nu există, sau sînt în cantitate foarte mică în testiculele copiilor, şi lipsesc la castraţi. La femeie, aceste substanţe eliminîndu-se prin sîngele menstrual, se înţelege dece sistemul pilos al femeii nu se dezvoltă.

---

* În colaborare cu G. Dumitrescu şi G. Dan. Comunicare la Societatea ştiinţelor medicale din Bucureşti, şedinţa din 22 octombrie 1912. Publicată în Revista ştiinţelor medicale, 1912, nr. 11.

Hipertricoza femeilor amenoreice necastrate, ca şi cea constatată în unele cazuri de tumori ale glandelor suprarenale, a căror substanţă corticală este foarte bogată în lipoizi, sprijină acest fel de a vedea.

În plus, constatarea lui Drechsel, care a găsit că iodul perilor se află combinat cu un lipoid, concordă de asemenea cu modul nostru de a vedea şi ne-a făcut să credem că iodul (şi probabil arsenicul) intervin în diferenţierea sexelor în ce priveşte sistemul pilos, graţie combinării lor cu anumite substanţe lipoidice.

Am întreprins cu această ocazie cercetări chimice şi histochimice asupra lipoizilor ovarelor (glanda interstiţială şi corpul galben). Am arătat că celulele acestor organe (pe secţiuni la microtomul de congelare a pieselor fixate mai întîi în formol 10%) se colorează intensiv cu roşu Scharlach şi capătă o culoare brună dacă sînt lăsate 1—5 minute în acid osmic, înnegrindu-se complet dacă menţinerea lor este mai prelungită şi mai ales la etuvă. Celulele acestea se colorează de asemenea cu violet de genţiană şi albastru de toluidină.

Dacă ţinem secţiunile 10 minute în acetonă pură, celulele îşi pierd afinităţile tinctoriale arătate mai sus. Aceeaşi acţiune o manifestă alcoolul absolut încălzit în 10—15 minute. Dacă concentrarea era mai slabă sau timpul mai scurt, aceste afinităţi tinctoriale erau păstrate. Aceeaşi absenţă de solubilitate se manifestă dacă trecem secţiunile timp de cîteva clipe prin benzol, eter sau esenţă de terebentină. Eterul sau xilolul acţionînd timp de 24 ore, dizolvă granulaţiile lipoidice. Dimpotrivă, aceste granulaţii persistă cel puţin în parte dacă se trec secţiunile într-un timp egal prin benzol sau esenţă de terebentină.

Am început atunci cercetări chimice pe pulberea ovariană din comerţ şi am notat că extractul eterat dă cu acetonă sau benzol un precipitat, ceea ce arată că o parte din substanţele lipoidice ale ovarului nu se dizolvă în aceste două substanţe.

Mai întîi am cercetat dacă extractul eterat de lipoizi testiculari, ovarieni şi suprarenali nu este toxic în doza de 1 ml. Injectînd această doză în peritoneul pisicilor, animalele au prezentat, după cîteva momente, vărsături şi la unul din ele (cel care a primit lipoizi suprarenali) am constatat o polipnee considerabilă, însă toate animalele noastre s-au refăcut imediat după aceea.

Controlul toxicităţii extractelor noastre ne-a permis să trecem la utilizarea lor în terapeutică. Am încercat (în colaborare cu dr. Ţupa) să tratăm o bolnavă idioată.

O primă injecţie a fost practicată la 11 martie, care s-a repetat, apoi, la 15, 18, 20 şi 21 martie (extract eterat de ovare de vacă).

În primele 14 zile din aprilie, pacienta a primit injecţii zilnice de extract ovarian de scroafă.

De la 15 pînă la 21 aprilie, ea a primit din nou injecţii zilnice de extract eterat de ovar de vacă. O altă injecţie a fost practicată la 27 aprilie, apoi la 28 şi 30 aprilie a primit noi injecţii de extract de ovar de scroafă.

Noi injecţii au fost în sfîrşit practicate în fiecare zi de la 6 pînă la 21 mai.

Bolnava a suportat bine acest tratament, însă n-am observat nimic deosebit.

Acelaşi rezultat negativ l-am obţinut la un idiot în vîrstă de 8 ani care a primit lipoizi de testicul la 11, 13, 15, 18, 20—24, 28 aprilie şi apoi la 19, 20, 21—26 mai.

Vom nota numai că în prima zi de injecţie, bolnavul a avut de două ori vărsături şi că la 28 aprilie a avut o rujeolă de care s-a vindecat uşor.

În sfîrşit, altui idiot (în vîrstă de 10 ani) i-am făcut injecţii de extract eterat de glandă suprarenală (1 ml) la 13, 16, 20—24 martie. Alte injecţii (de astă dată 2 ml) au fost practicate de la 27 la 30 aprilie, apoi din nou (cîte 1 ml zilnic) de la 6 la 18 mai şi apoi de la 20 la 25 mai, fără a se observa vreo schimbare apreciabilă în starea bolnavului (numai la 30 aprilie a avut febră seara, 39°, la 1 mai, dimineaţa, temperatura nu mai era decît 37°, apoi a revenit la normal).

Ajunsesem la acest punct cu cercetările noastre, cînd a apărut prima din interesantele comunicări ale lui Iscovescu asupra aceleiaşi probleme.

Se poate spune în general că cercetările acestui autor confirmă ideile noastre asupra rolului lipoizilor în apariţia caracterelor sexuale secundare, idei pe care acest autor le cunoştea foarte bine (ne-a adresat chiar o scrisoare puţin după apariţia notei noastre în C.R. de la Société de Biologie).

Într-adevăr, primele comunicări ale acestui autor datează de la 6 şi 13 iulie 1912.

În aceasta din urmă, autorul relatează rezultatele cercetărilor sale fiziologice, demonstrînd că se poate obţine prin injecţia unui lipoid solubil în eter, hipertrofia uterului la animale şi chiar hemoragii în oviduct şi cornul uterin, fenomene analoge menstruaţiei. Într-o altă notă arată că un lipoid al corpilor galbeni accelerează involuţia uterului după naştere.

Într-o comunicare la Societatea medicală a spitalelor din Paris acelaşi autor relatează că a obţinut bune rezultate prin întrebuinţarea lipoizilor ovarieni la femei cu tulburări menstruale şi a putut nota reapariţia menstruaţiei la trei femei amenoreice.

A obţinut de asemenea rezultate bune asupra fenomenelor nervoase ale insuficienţei ovariene.

Mai recent, acelaşi autor a arătat că a putut obţine hipertrofia organelor genitale masculine cu un lipoid testicular. Nu menţionează însă cercetări microscopice.

Între timp am reluat cercetările noastre şi, independent de acest autor, am continuat experienţele asupra aceleiaşi probleme.

Astfel, un pisoi tînăr a primit injecţii zilnic, de 1 ml de extract eterat de testicul emulsionat în 25 ml apă distilată, uşor alcalinizată.

Macroscopic, organele genitale nu atrăgeau atenţia prin volumul lor special. Totuşi, pe secţiuni transversale se putea constata că penisul era mai vascularizat decît acela al martorului (care părea să aibă aceeaşi vîrstă, dar nu provenea din aceeaşi sarcină). Examenul microscopic a

arătat în corpii carvenoşi lacuri sanghine. S-a constatat acelaşi lucru în jurul canalului uretral. Din contră, nu se constată nimic asemănător pe secţiunile organelor genitale ale martorilor ca şi pe acele ale unui animal din aceeaşi sarcină cu acesta din urmă căruia i-am administrat (de la 21 iulie la 26 august) 25 g colesterină pe cale bucală, colesterina existînd în glandele genitale.

Am practicat de asemenea (de la 22 septembrie la 20 octombrie) 28 de injecţii din aceeaşi emulsie unui cîine tînăr care cîntărea, cînd a fost sacrificat, 835 g.

Nu am făcut examenul microscopic al organelor genitale ale acestui animal. Organele menţionate erau mai puţin dezvoltate decît cele ale martorului (provenind din aceeaşi sarcină) pe care l-am ales anume mai mare ca animalul injectat, greutatea lui fiind la 21 octombrie de 1930 g.

În sfîrşit, unei epileptice în vîrstă de 15 ani şi încă amenoreică, i-am administrat (de la 22 septembrie la 8 octombrie) 15 injecţii de lipoizi ovarieni solubili în eter în doză de 2 cm pe zi a unei emulsii de 1/25. În a 15-a zi a apărut menstruaţia care a durat trei zile. Unei alte fete, de asemenea epileptică, în vîrstă de 18 ani, i-am administrat timp de 18 zile (de la 22 septembrie la 20 octombrie) 56 g de pulbere totală de ovar. Menstruaţia n-a apărut.

Cercetările noastre sînt încă în curs.

Rămîn încă mai multe puncte de elucidat, anume constituţia chimică a lipoizilor activi, diferenţele care pot exista între lipoizii ovarieni, testiculari, suprarenali, acţiunea lipoizilor testiculari la sexul feminin sau aceea a lipoizilor ovarieni la sexul masculin. Va trebui să se studieze şi acţiunea lor asupra creşterii şi asupra cartilajului de conjugare.

Se pare că lipoizii pot întreţine anumite diferenţe sexuale numai, sau cel puţin în parte, după modul cum sînt întrebuinţaţi.

Lipoizii ovarieni şi testiculari întreţin şi unii şi alţii dezvoltarea organelor genitale (cel puţin la sexul respectiv) exagerînd mai ales vascularizarea lor. Eliminarea lor la femeie prin sîngele menstrual poate să ne explice, după cum am mai spus, pilozitatea mai puţin dezvoltată a acesteia din urmă.

La păsări, unde sexul masculin are penajul mai frumos şi mai abundent decît sexul feminin, aceasta se poate explica prin acumularea lipoizilor în gălbenuşul oului la femelă. Această acumulare derivează aceste substanţe de pe calea pe care o iau la mascul (spre epiderm) şi nu favorizează dezvoltarea luxuriantă a penajului.

Mai mulţi autori, ca Jeandelize, Ancel şi Bouin, Vigouroux şi Delmas au incriminat alterările glandei interstiţiale în patogenia infantilismului.

După cele ce am spus, trebuie să ne gîndim că absenţa substanţelor lipoidice produse de această glandă interstiţială (sau la femeie de către celulele perifoliculare şi ale corpilor galbeni) produce infantilismul, sau cel puţin unele dintre semnele lui.

O atare idee rezultă, ca un corolar necesar, din ceea ce am spus asupra rolului acestor substanţe din punctul de vedere al dezvoltării sistemului pilos.

Goldmann a semnalat-o (sub influenţa unuia din noi) în teza sa asupra acestui subiect.

Ea este confirmată de constatarea pe care unul din noi a făcut-o, împreună cu Ţupa, într-un caz recent de infantilism.

În acest caz, granulaţiile lipoidice ale celulelor glandei diastematice erau absente ca şi la copii.

După cum se vede, studiul lipoizilor glandelor genitale lămureşte puncte foarte importante ale fiziologiei şi ale patologiei şi deschide noi orizonturi terapeuticii.

Cercetările noastre, paralele cu cele ale lui Iscovescu, conduc la rezultate concordante şi confirmă vederile pe care noi le-am emis cei dintîi acum trei ani.

Înainte de a termina mai amintim că acest autor, extinzînd cercetările sale la lipoizii altor organe, a găsit că rinichiul conţine un lipoid, stimulînd în mod foarte pronunţat secreţia renală.

Cu această ocazie emite teoria foarte interesantă a homostimulinelor, principii activi capabili de a stimula specific funcţia organelor de unde provin.

Ar fi interesant să se întreprindă, din acest punct de vedere, cercetări asupra lipoizilor sistemului nervos, în special asupra acelora ai creierului. Poate că, reînviind sub o formă nouă opoterapia cerebrală a lui Constantin Paul şi a lui Babeş, am reuşi să găsim în această direcţie mijloace eficace de a combate anumite stări de depresiune nervoasă sau anumite psihoze sau psihonevroze ca neurastenia, melancolia, demenţa precoce etc.

ACŢIUNEA LIPOIZILOR ASUPRA ANIMALELOR CASTRATE *

Lipoizii glandelor genitale au fost studiaţi din punct de vedere histologic de mai mulţi autori.

Studiul acestor substanţe din punct de vedere chimic a fost încă în bună măsură neglijat.

Cercetări anterioare, ca şi propriile noastre observaţii, ne-au sugerat ideea că aceste substanţe ar putea conţine principii activi ai glandelor genitale.

În lucrarea pe care am consacrat-o mai de mult problemei glandelor endocrine, am atras atenţia asupra necesităţii studiului lipoizilor testiculari, din punct de vedere al acţiunii lor fiziologice.

Ulterior, am emis părerea că lipoizii glandelor genitale joacă un rol important în acţiunea exercitată de testicule şi ovare asupra restului organismului. Am căutat să dovedim în ce mod se poate explica prin

* În colaborare cu G. Dumitrescu. Publicat în Bull. mém. Soc. méd. natur. Iaşi, 1914.

intervenţia acestor substanţe dezvoltarea deosebită a sistemului pilos la cele două sexe.

Intr-o teză, inspirată de unul din noi, Goldmann a vorbit de intervenţia tulburărilor lipoizilor glandelor genitale în patogenia infantilismului.

Imprejurări neprevăzute ne-au împiedicat să ne continuăm cercetările timp de mai bine de doi ani. Le-am reluat la începutul lunii martie 1912, însă rezultatul n-a putut fi comunicat decît la 22 octombrie 1912. Cu cîteva luni înainte de această comunicare, Iscovescu a expus rezultatul cercetărilor ce făcuse asupra aceluiaşi subiect, dar n-a amintit lucrările noastre anterioare, deşi avea cunoştinţă de ele.

Cercetările acestui din urmă autor nu sînt însă lipsite de un mare interes. Ele confirmă în întregime punctul nostru de vedere şi concordă cu propriile noastre rezultate.

Iscovescu a observat că unul din lipoizii ovarieni are proprietatea de a determina, după ce a fost injectat la iepuroaice cîtva timp, o hipertrofie a uterului, însoţită uneori de hemoragii. La femeie, regleaza menstruaţia şi chiar poate s-o facă să apară, dacă este absentă. A mai constatat, în plus, că un lipoid, extras din testicule şi injectat la iepuri, determină hipetrofia organelor genitale externe, inclusiv a testiculelor.

Propriile noastre cercetări ne-au dus la rezultate identice. Am constatat, în adevăr, că, prin injectarea lipoizilor ovarieni, se putea provoca menstruaţia şi că, prin injectarea hormonilor testiculari, se putea accelera dezvoltarea ţesutului erectil la animalele tinere mascule.

Hermann a găsit în ovar un lipoid care, injectat intravenos, determină tumefierea mucoasei uterine. Lipoidul ar avea de asemenea şi o acţiune inhibitoare asupra creşterii.

Intr-o notă ulterioară am făcut o dare de seamă asupra noilor experienţe, coroborîndu-le cu primele şi demonstrînd, în plus, că se puteau obţine menstruaţii anticipate prin injecţii de lipoizi ovarieni.

Totuşi, se întîmplă cîteodată ca menstrele să nu se producă ; dar atunci se poate observa hemoragii vicariante, de pildă epistaxisul.

Am injectat de asemenea lipoizi testiculari la o femeie timp de o lună. Menstruaţia a apărut la timp ; aceste substanţe n-au exercitat deci o acţiune inhibitoare. Totuşi, pînă în prezent ne este imposibil să afirmăm că aceste substanţe posedă chiar o acţiune menoragică.

Ne-am pus întrebarea dacă injectarea de lipoizi ai glandelor genitale poate oare să împiedice atrofia organelor genitale externe consecutivă castrării.

Am cercetat această problemă supunînd un cîine tînăr castrat la acţiunea lipoizilor testiculari, administrîndu-i per os 0,16 g, pe zi. Tratamentul a durat două luni. S-a sacrificat atunci animalul, ca şi un martor, ieşit din aceeaşi sarcină şi castrat în aceeaşi zi. Am constatat că, la animalul supus tratamentului, penisul era mai mic, în timp ce prostata era mai mare decît la martor (animalul tratat era mai mic ca talie).

Se mai pot scoate în relief şi alte deosebiri. Pulpa splenică era mai puţin întunecată şi foliculii Malpighi mai mici şi mai puţin numeroşi.

Bila era mai limpede şi mai abundentă la animalul tratat. Ficatul, pancreasul, rinichii nu arătau diferenţe esenţiale. La animalul tratat, suprarenalele erau ceva mai voluminoase şi substanţa corticală mai bine dezvoltată. La martor, paratiroidele păreau mai dezvoltate.

Ganglionii limfatici erau mai mari şi mai voluminoşi la martor; timusul avea o greutate superioară cu 0,50 g la animalul martor.

Fără îndoială că examenul microscopic al penisului celor două animale a permis constatările cele mai interesante. Ţesutul erectil, la animalul tratat, este mult mai dezvoltat decît la martor.

Din experienţa noastră pare deci să reiasă că administrarea lipoizilor orhitici a împiedicat regresiunea ţesutului erectil.

Nu am efectuat pînă în prezent decît această singură experienţă. O relatăm pentru a fi cunoscută, propunîndu-ne s-o repetăm.

Trebuie să amintim că Seitz, Wintz şi Fingerhut au făcut o constatare analogă, în ce priveşte lipoizii ovarieni, care, la rîndul lor, împiedică atrofia uterului consecutivă castrării.

Mai remarcăm că aparatul limfoid (timus, splină, ganglioni limfatici) era mai dezvoltat la martor; acest fapt concordă cu ceea ce ştim asupra dezvoltării acestor organe la copii şi concordă cu ideile pe care le posedăm asupra rolului inhibitor al glandelor genitale asupra ţesutului limfoid.

К ИЗУЧЕНИЮ ЛИПОИДОВ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

РЕЗЮМЕ

О липоидах в яичниках.

В этой работе, опубликованной в 1909 году, автор доказывает посредством гистологических и биохимических исследований, что в интеростициальных клетках яичника и в клетках желтого тела обнаруживаются липоиды, весьма отличающиеся от липоидов обыкновенной жировой ткани.

Автор ставит своей задачей продолжение исследований для уточнения химической конституции и физиологического действия вышеуказанных веществ.

Значение липоидов половых желез в физиологии, патологии и терапевтике.

В работе, озаглавленной «Внутренние секреции» и опубликованной в 1909 году, автор вместе с Гольдштейном обращает внимание исследователей на физиологическое значение липоидов половых желез. Он возвратился в том же году к этой проблеме. В статье доказывается, что исследования этого влияния были начаты за 3 года до работ, относящихся к тому же субъекту и принадлежащих Исковеску, опубликовавшему первые статьи в 1912 году. Излагаются первые клинико-экспериментальные результаты о влиянии липоидов половых желез.

Влияние липоидов половых желез на кастрированных животных.

Автор приводит экспериментальные результаты о воздействии тестикулярных липоидов в смысле задержки атрофии внешних половых желез, наблюдающейся после кастрации.

Излагаются полученные посредством этого лечения результаты у молодой кастрированной собаки по сравнению с другим животным, служившим в качестве контроля.

Животные подверглись как клиническому, так и анатомо-патологическому исследованию.

RECHERCHES SUR LES LIPOIDES DES GLANDES GÉNITALES

RÉSUMÉ

Les lipoïdes des ovaires

Dans cet article, publié en 1909, l'auteur prouve, par des recherches histologiques et biochimiques, que dans les cellules interstitielles de l'ovaire et dans les cellules du corps jaune il y a des lipoïdes, dont les caractères diffèrent de la graisse du tissu adipeux habituel.

L'auteur se propose de poursuivre ces recherches, afin de préciser la constitution chimique et l'action physiologique de ces substances.

Importance des lipoïdes des glandes génitales en physiologie, pathologie et thérapeutique

Dans son ouvrage *Les sécrétions internes,* publié en 1909 — en collaboration avec Goldstein —, l'auteur a attiré l'attention sur l'importance physiologique que peuvent offrir les lipoïdes des glandes génitales. Il est revenu sur ce problème en 1912. Dans cet article, il prouve que les recherches econcernant cette action ont été entamées 3 ans avant celles d'Iscovesco, portant sur le même sujet, dont les premiers travaux ont paru en 1912. Il expose ici les premiers résultats cliniques et expérimentaux sur l'action des lipoïdes des glandes génitales.

Action des lipoïdes des glandes génitales sur les animaux châtrés

L'auteur présente les résultats expérimentaux sur l'action des lipoïdes testiculaires qui enrayent l'atrophie des organes génitaux externes après la castration.

Il expose les résultats de ce traitement chez un jeune chien châtré, comparativement à un animal témoin. Les animaux ont été étudiés tant au point de vue clinique qu'anatomo-pathologique.

BIBLIOGRAFIE

Parhon C. I. et Goldstein M., *Les secrétions internes,* Paris, 1909, p. 628.
Parhon C. I., Dumitresco et Nissipesco, C. R. Soc. Biol., 1909, p. 650.
Parhon C. I., Dumitrescu şi Nissipescu, Spitalul, 1909, nr. 8.
Parhon C., Mateesco et Ţupa, C. R. du XXIII-ème congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France, august 1915, p. 140.
Goldmann, *Contribuţiune la studiul infantilismului,* teză, Bucureşti, 1911.
Parhon C. et Ţupa A., Archives Internationales de Neurologie, februarie 1915.
Parhon, Dumitrescu et Dan, Rev. şt. med., 1912, nr. 11.
Iscovesco, C. R. Soc. Biol., şedinţa din 6 şi 13 iulie 1912. Presse méd., 16 octombrie 1912.
Hermann, Verhandlungen der Deutschen Gessellschaft für Gynäkologie, 1913, p. 258.
Parhon, Dumitrescu şi Zugravu, *Cercetări asupra acţiunii fiziologice şi terapeutice a lipoidelor glandelor genitale,* Congresul naţional de medicină, Bucureşti, 20—23 aprilie 1914.

DESPRE ACȚIUNEA FOLICULINEI ASUPRA GLANDEI MAMARE A COBAIULUI MASCUL IMPUBER ȘI A FEMELEI IMPUBERE, GRAVIDE SAU ÎN LACTAȚIE *

Glanda mamară este unul din organele cele mai interesante de studiat, din punct de vedere al relațiilor sale hormonale și a biologiei sale în general.

Influența exercitată de ovare este printre cele mai bine cunoscute. Totuși, din acest punct de vedere, nu au fost rezolvate toate problemele. În general, se admite că foliculina stimulează dezvoltarea canalelor galactofore, pe cînd progesteronul stimulează dezvoltarea acinilor. Dar acest mod de a vedea lucrurile este prea schematic.

Anumite cercetări experimentale, acelea a lui Lacassagne pe șoarece și acelea a lui F. Sorensen pe *Macacus rhesus,* între altele, tind să dovedească că foliculina excită deopotrivă dezvoltarea acinilor, proces ce nu reprezintă de altfel decît continuarea celui dintîi.

Pe de altă parte, anumite manifestări patologice referitoare la același organ, rămîn încă enigmatice din punct de vedere patogenetic. Așa este, de pildă, macromastia fetelor tinere.

În această stare de lucruri, ni s-a părut interesant să reluăm studiul experimental al dezvoltării glandei mamare. În prezenta comunicare, vom arăta rezultatele cercetărilor noastre privind acțiunea foliculiniei asupra glandei mamare la animalul impuber, precum și la femela gravidă sau în lactație. Cercetările noastre au fost făcute asupra a 4 cobai masculi impuberi, dintre care 2 martori și 2 injectați precum și asupra a 24 femele, 5 gravide și 5 în lactație. Pentru fiecare serie s-au păstrat martori, 5 gravide și 5 în lactație. S-a studiat de asemenea glanda la 2 femele impubere injectate cu foliculină și la 2 femele martore impubere.

---

* În colaborare cu M. Pitiș. Notă prezentată în ședința din 14 februarie 1947. Publicată în Bull. Sect. sc. Acad. roum., 1946—1947, vol. XXIX, p. 449.

Nr.		Tratament	Greutatea animalelor	Greutatea glandei mamare		Media %
				absolută	%	
545	mascul impuber	martor	65	80	123,08	
546	mascul impuber	martor	72	95	131,95	127,51
557	mascul impuber	injectat	68	142	208,82	
558	mascul impuber	injectat	75	155	206,66	207,74
556	femelă impuberă	martoră	80	165	205,25	
555	femelă impuberă	martoră	95	180	189,47	197,36
554	femelă impuberă	injectată	80	215	268,75	
570	femelă impuberă	injectată	100	240	240,00	254,37
566	femelă gravidă	martoră	720	1200	166,66	
569	femelă gravidă	martoră	730	1500	205,40	
568	femelă gravidă	martoră	690	1600	231,88	
565	femelă gravidă	martoră	580	1300	224,14	
572	femelă gravidă	martoră	650	1255	193,07	204,23
560	femelă gravidă	injectată	710	1500	211,26	
562	femelă gravidă	injectată	735	1700	232,66	
561	femelă gravidă	înjectată	698	1550	222,06	
567	femelă gravidă	injectată	592	1400	236,48	
568	femelă gravidă	injectată	647	1800	278,20	236,13
653	femelă în lactaţie	martoră	538	2500	464,79	
556	femelă în lactaţie	martoră	608	2400	393,75	
560	femelă în lactaţie	martoră	512	2800	548,82	
569	femelă în lactaţie	martoră	635	3200	503,93	
601	femelă în lactaţie	martoră	505	3050	521,37	486,53
551	femelă în lactaţie	injectată	530	3500	660,37	
554	femelă în lactaţie	injectată	600	3000	500,00	
579	femelă în lactaţie	injectată	510	3500	686,77	
550	femelă în lactaţie	injectată	630	4100	650,79	
502	femelă în lactaţie	injectată	580	3500	503,45	620,27

Tabelul alăturat arată greutatea animalelor martore şi injectate, precum şi greutatea absolută şi relativă a glandei mamare a aceloraşi animale impubere, gravide sau în lactaţie. Se înţelege de la sine că valorile indicate, dat fiind că este vorba de ţesuturi glandulare izolate numai din punct de vedere macroscopic, nu sînt decît relative.

La cei doi masculi impuberi, neinjectaţi, se văd canale galactofore mari, goale şi cu peretele festonat şi pe alocuri pluristratificat, cu formaţii papiliforme care pătrund în lumenul canalelor. Celulele stratului celui mai intern sînt, ici şi colo, înalte, cu nuclei ovali.

Nucleii au în general o coloraţie violet-palidă şi sînt săraci în granulaţii (nr. 545).

La cei doi masculi impuberi, injectaţi cu foliculină (de 2 ori pe zi cîte 50 de unităţi timp de zece zile consecutiv) se observă în mamelon şi în glandă, canale galactofore cu pereţii festonaţi şi cu proliferări, care îi fac pluristratificaţi, de altfel neregulat. Nucleii, de formă ovală, sînt bogaţi în granulaţii şi cu nucleoli bine vizibili. Se remarcă de asemenea canalicule şi acini în lumenul cărora se observă adesea un conţinut eozinofil, neomogen. Keratinizarea epiteliului cutanat a organului este pronunţată. Ţesutul conjunctiv este destul de abundent, cel puţin la animalul nr. 557.

Canaliculele sau acinii glandulari nu sînt, în orice caz, atît de numeroşi ca la femelele gravide sau în lactaţie. Se observă, în afară de aceasta, nuclei împrăştiaţi (limfocite?). Ţesutul adipos este relativ abundent (nr. 557).

Mamelonul are un ţesut cutanat cu un strat cornos gros şi mult descuamat. Celulele straturilor cutanate subcornoase sînt bogate în granulaţii de eleidină.

La o femelă impuberă (nr. 556) neinjectată, canalele galactofore sînt de dimensiuni variate, mai adesea mijlocii, arătînd uneori o înmugurire ce duce la formarea de acini. În anumite canale galactofore, se vede puţin conţinut hematoxilinofil palid.

Celulele canalelor sînt alungite cu nuclei ovali dar uneori şi turtiţi sau aşezaţi transversal. Nucleii conţin granulaţii nu prea abundente, pe un fond violet-palid. În spaţiul intercanalicular se poate observa nuclei împrăştiaţi (limfocite? glandă interstiţială?). Ţesutul adipos, abundent. Tegumentele cu un bogat strat cornos, gros şi cu descuamare abundentă.

La o a doua femelă (nr. 555), neinjectată, se remarcă de asemenea canale galactofore, printre care unele foarte mari. În mai multe locuri se observă proliferări, uneori papiliforme, ducînd la formare de acini. În anumite canale sau acini, se observă un conţinut roz-violet. Se remarcă de asemenea celule negrupate în acini.

Femelă impuberă injectată (nr. 554). Pe singura secţiune ce posedăm de la acest caz se observă un canal galactofor cu peretele festonat şi cîţiva acini. Descuamarea abundentă a stratului cornos cutanat.

La a doua femelă injectată (nr. 570), peretele canalelor galactofore este adesea pluristratificat şi uneori cu conţinut eozinofil. Se observă de asemenea cordoane celulare fără formaţii acinoase.

Toate aceste formaţii sînt împrăştiate în ţesutul conjunctiv şi adipos subcutanat. Vascularizare destul de abundentă.

La o femelă gravidă de o lună, glanda este alcătuită dintr-un parenchim dens, în formă lobulară sau pseudolobulară, a cărui celule nu sînt totdeauna net grupate în acini. Cu toate acestea, se găsesc frecvent asemenea formaţii, dintre care un anumit număr, destul de mare, conţine o substanţă care se colorează cu eozină şi a cărui structură nu este totdeauna foarte omogenă. Se observă de asemenea conducte galactofore (fără conţinut) foarte mari. Nucleii conţin granulaţii fine (nr. 566). Se găsesc şi vezicule adipoase răspîndite în parenchimul organului, precum şi ţesut conjunctiv dens în destul de mare cantitate, dar nu excesivă.

În alt caz (nr. 569), ţesutul conjunctiv dens este mai puţin abundent. Parenchimul este reprezentat prin numeroşi acini, destul de bine delimitaţi şi destul de mari, umpluţi în general cu o substanţă eozinofilă. Aceeaşi substanţă se observă în canalele galactofore, a căror formă este, cele mai adeseaori, alungită. Nucleii sînt mai mult pe fond închis şi cu granulaţii fine, nu prea frecvente.

În al treilea caz (nr. 568), aspectul se apropie de cazul precedent. Ţesutul adipos este mai mult abundent. Se remarcă de asemenea în ţesutul interstiţial al organului, celule (sau nuclei) izolate, limfocitoide. Vascularizaţia este puţin abundentă. Peretele acinilor are 16 sau 18 celule.

Aspect analog în al patrulea caz (nr. 565).

În al cincilea caz (nr. 572), glanda este constituită din lobuli sau pseudolobuli formaţi din acini, sau din cordoane celulare aşezate sau nu în grămezi rotunjite, precum şi din celule răspîndite între formaţiile precedente, dar a căror natură pare a fi aceeaşi ca cea a formaţiunilor amintite.

Celulele conţin nuclei, coloraţi în violet omogen cu hematoxilină şi cu granulaţii fine şi puţin numeroase.

În anumiţi acini se observă un conţinut eozinofil neomogen. Cîteva canale galactofore mari, goale şi în pereţii cărora se constată în anumite locuri (prin pluristratificare) indicii de proliferare.

Ţesutul conjunctiv interstiţial mai degrabă puţin abundent. Vascularizarea este destul de accentuată.

La o femelă gravidă de o lună şi injectată cu foliculină (50 unităţi, de două ori pe zi, timp de 10 zile), se remarcă grămezi de acini şi canale nevoluminoase, nefestonate, din care unele cu evidentă proliferare a peretelui. Nucleii sînt coloraţi în violet-palid, cu granulaţii mai mult mici. Anumiţi nuclei sînt de volum mare, în genere inegal. Numărul celulelor, care mărginesc peretele este în medie de 14 la 25.

Se remarcă numeroase celule răspîndite între acini sau canale, fără a constitui asemenea formaţii.

Ţesutul conjunctiv interstiţial este abundent, ţesutul adipos de asemenea. Vascularizaţia puţin accentuată.

La un al doilea animal (nr. 562), în aceleaşi condiţii (graviditate de o lună şi injecţii de foliculină, 50 de unităţi, de două ori pe zi, timp de 10 zile) glanda este alcătuită din grămezi acinoase cu aparenţă lobulară, de dimensiuni variabile şi presărate cu canale de excreţie în genere alungite şi înguste, cele mai adeseori, fără conţinut. Acinii sînt de asemenea lipsiţi de conţinut. Ţesutul conjunctiv este moderat abundent. Pe ici colo, cîte o celulă adipoasă chiar în interiorul maselor parenchimatoase.

Gruparea celulelor în acini nu este totdeauna precisă, nucleii sînt în genere rotunzi sau uşor ovalari şi cu substanţă fundamentală colorată în violet-palid şi cu cîteva granulaţii destul de mici.

La un al treilea animal (nr. 561), glanda este constituită din formaţii mari de aparenţă lobară şi din alte formaţii mai mici, alcătuite din acini mici foarte numeroşi, foarte denşi, avînd în general un conţinut eozinofil. Se observă acelaşi fenomen pentru conductele galacto-

fore. Ţesutul conjunctiv, dens, puţin abundent. Acelaşi lucru, pentru vascularizaţie.

La a patra femelă (nr. 567), în aceleaşi condiţii ca cele precedente, se constată de asemenea un ţesut parenchimatos, de aspect lobat sau lobulat, alcătuit din acini, în genere bine delimitaţi şi fără conţinut. Se remarcă de asemenea mari conducte galactofore tot fără conţinut. Nucleii de coloraţie violet-palidă şi cu granulaţii fine şi mai degrabă rare. Ţesutul conjunctiv moderat dezvoltat.

În fine, la o altă femelă gravidă, care a primit aceleaşi injecţii, se observă acini, al căror perete este alcătuit de 18—19 celule şi care conţin coloid neomogen în care se pot observa celule descuamate. Un conţinut asemănător se poate observa şi în canalele galactofore.

Nucleii sînt în genere săraci în granulaţii. Într-unul din acini, am observat celule, cu vacuole periferice.

În ţesutul conjunctiv, destul de abundent, se observă celule interstiţiale cu nuclei rotunzi şi cu protoplasmă mai degrabă puţin abundentă.

În tegumentele regiunii mamare se observă că celulele, din stratul subiacent celui keratinizat, sînt foarte bogate în granulaţii sau picături de eleidină pigmentată.

Cobai femelă, în lactaţie (nr. 553) de două săptămîni.

Organul este reprezentat, din punct de vedere microscopic, prin mase mari de ţesut acinos, presărate cu canalicule şi canale de excreţie, dintre care unele de asemenea foarte mari. În cele mai multe din aceste canalicule şi canale se observă un conţinut mai mult sau mai puţin omogen şi colorat în roz-violet de hematoxilină-eozină.

Ţesutul adipos, în organul însuşi, este aproape absent, iar ţesutul colagen de asemenea puţin abundent.

Ţesutul parenchimatos sau glandular, în sensul strîmt al cuvîntului, este adeseori prost delimitat în formaţii acinoase, şi nucleii sînt de aspect variabil. Lîngă nucleii mari şi palizi, care aparţin sigur ţesutului glandular, se observă alţii rotunzi de culoare închisă, care amintesc pe cei ale limfocitelor şi par că se află în ţesutul interstiţial. Cu toate acestea, asemenea nuclei se întîlnesc şi în conţinutul, mai mult sau mai puţin omogen, al canalelor galactofore. Dar acestea din urmă pot conţine de asemenea hematii, uneori foarte numeroase.

La un al doilea animal normal (nr. 556), în lactaţie, formaţiile glandulare sînt reprezentate prin grămezi de celule, adeseori prost diferenţiate în acini, cu toate că asemenea formaţii caracteristice nu lipsesc, împrăştiate în grămezile de celule ce am notat.

Peretele acinilor este alcătuit din 12—16 celule. Acinii conţin o substanţă roz-violetă cu nuclei sau celule descuamate. Un asemenea conţinut, adesea fragmentat, se observă şi în canalele galactofore, printre care unele sînt destul de voluminoase.

Ţesutul adipos, relativ puţin abundent.

La o a treia femelă (nr. 560), în lactaţie, se observă canale mari, cu lumen larg, cu pereţii proliferaţi şi pluristratificaţi. Se observă de asemenea mici conducte, al căror lumen conţine o substanţă eozinofilă, neomogenă. Se remarcă, în afară de aceasta, numeroase grămezi de ce-

lule mici de aspect limfocitoid, apropiate între ele, însă nu grupate în acini.

Ţesutul conjunctiv, mijlociu abundent. Ţesutul adipos, redus în măsura proliferării parenchimului. Vascularizaţia nu este accentuată.

La o a patra femelă (nr. 569), în lactaţie, se observă de asemenea numeroase canale, cu conţinut roz-violet. Ţesutul conjunctiv este destul de abundent şi presărat cu numeroşi nuclei. Se observă şi acini cu conţinut asemănător celor din canalele galactofore, precum şi ţesut adipos în interiorul grămezilor glandulare. Procesul proliferativ al canalelor, slab manifestat de altfel, ca şi aspectul festonat al pereţilor.

Se observă, în afară de aceasta, vene pline de sînge şi cu pereţii subţiri, precum şi numeroşi nuclei împrăştiaţi, puţin bogaţi în granulaţii şi pe fond omogen violet-palid.

Aceste cazuri dovedesc că procesul de neoformaţie canaliculară şi acinoasă se poate prelungi de asemenea în timpul lactaţiei.

La o a cincea femelă (nr. 601), în lactaţie, glanda este alcătuită din voluminoşi lobuli sau pseudolobuli, formaţi din acini bine conturaţi, cu un conţinut eozinofil, mai mult sau mai puţin omogen.

Se remarcă şi grămezi sau cordoane nedivizate în acini, precum şi cîteva canale galactofore ai căror pereţi sînt pe alocuri pluristratificaţi. Ţesutul conjunctiv interlobular este puţin abundent şi vascularizaţia moderată.

La o femelă în lactaţie şi primind injecţii de foliculină, 50 unităţi, de două ori pe zi (nr. 551), glanda apare alcătuită din importante mase de parenchim format din acini mici cu conţinut eozinofil sau bazofil, neomogen sau din celule cojite.

Se remarcă de asemenea canale galactofore destul de mari, fără a se putea vorbi de o dilatare. Aceste canale, ca şi acinii sînt căptuşiţi de un singur strat de celule. Ţesutul conjunctiv, care se găseşte în interiorul parenchimului, nu este foarte abundent şi ţesutul adipos în interiorul parenchimului este foarte slab reprezentat. Se remarcă de asemenea vase nu prea numeroase, însă unele vene sînt dilatate şi pline de sînge.

La un al doilea animal, care a primit acelaşi tratament (nr. 554) ca şi precedentul, se remarcă grămezi de celule şi de acini cu conţinut eozinofil şi canale galactofore cu peretele festonat. În anumite din aceste canale se observă un conţinut eozinofil neomogen.

Celulele din peretele acinilor sînt în număr de 7—9 şi cîteodată chiar de 12. Aşezarea în acini lipseşte uneori, celulele fiind aşezate în mod neregulat.

Unii nuclei au un aspect veziculos şi sînt coloraţi omogen şi slab în violet de hematoxilină. Alţi nuclei sînt mai închişi la culoare cu toate că sînt puţin bogaţi în granulaţii. În cîţiva nuclei se observă un nucleol bine distinct. Anumiţi nuclei palizi au dimensiuni aproape de două ori mai mari decît majoritatea nucleilor obişnuiţi.

Ţesutul conjunctiv interstiţial de tip adult este mai degrabă abundent. Ţesutul adipos, relativ puţin abundent. Se remarcă de asemenea

vene dilatate şi capilare sanguine umplute cu sînge. Dimensiunile canalelor galactofore sînt mai curînd reduse.

La un al treilea animal (nr. 579), care a primit acelaşi tratament tot timp de zece zile, aspectul secţiunii reaminteşte pe cea precedentă. însă ţesutul conjunctiv, dens în spaţiile dintre grămezile parenchimatoase, este mai bogat şi mai puţin abundent în grămezile înseşi.

Acinii sînt mai bine delimitaţi, însă cele mai multe din aceste formaţii sînt mici, fără conţinut, cu celulele apropiate unele de altele. Nucleii lor sînt în genere palizi şi săraci în granulaţii.

Canalele galactofore prezintă un conţinut eozinofil, care nu le umple complet. Se observă vase ectaziate şi umplute cu sînge.

La un al patrulea animal în lactaţie (nr. 550) şi cu acelaşi tratament foliculinic, acinii glandulari au puţin conţinut în cavităţi; aceeaşi observaţie asupra canalelor galactofore, de altfel puţin numeroase. La acestea din urmă se observă proliferarea peretelui celular. Nu se găsesc canale voluminoase.

Ţesutul epitelial este foarte proliferat. Nucleii sînt în mare parte mici şi săraci în granulaţii de aspect omogen. Cu toate acestea se găsesc şi nuclei mai mari. Vascularizaţia nu este accentuată. Ţesutul conjunctiv are o dezvoltare moderată.

Ţesutul adipos este prezent şi în parenchimul glandular.

În fine, la a cincea femelă în lactaţie (nr. 502), care a primit acelaşi tratament, lobulii şi pseudolobulii sînt alcătuiţi din acini voluminoşi sau canale, tăiate cele mai deseori transversal şi conţinînd o substanţă eozinofilă puţin omogenă, adeseori granuloasă. Se observă numeroase grămezi sau cordoane negrupate în acini şi celule interstiţiale risipite. Nucleii, violet-palid, puţin bogaţi în granulaţii. Vascularizarea moderată. Ţesut conjunctiv, mai degrabă puţin abundent. Unii acini conţin o substanţă, amintind plasma sanguină, şi de asemenea granulaţii fine.

Din experienţele relatate, rezultă cîteva fapte demne de reţinut şi mai ales tendinţa către proliferare a pereţilor canalelor galactofore, chiar la masculii impuberi şi neinjectaţi. Această tendinţă nu este uşor de explicat.

Este oare vorba de formarea foliculinei în organismul acestor tinere animale de sex masculin, într-o epocă a vieţii lor, în care activitatea testiculelor este încă foarte redusă?

Sau testiculele înseşi secretă o substanţă capabilă să stimuleze dezvoltarea canalelor galactofore şi din acest punct de vedere să reamintim că, după Collip, testosteronul exercită în cercetări experimentale o acţiune stimulentă asupra glandei mamare?

În aceeaşi ordine de idei, să reamintim că potrivit cercetărilor făcute de unul din noi, cu M. Derevici şi Cărbunescu, precum şi potrivit constatărilor lui Maranon, o uşoară hipertrofie trecătoare a glandei mamare se observă foarte frecvent dar nu totdeauna, la băieţi, la începutul pubertăţii.

S-ar putea crede şi că proliferarea, semnalată de noi la animalele impubere, să fie datorată foliculinei de origine maternă, înmagazinată de ele, în epoca care a precedat naşterea lor.

Cît despre masculii impuberi injectaţi, proliferarea canalelor galactofore, sub influenţa hormonului injectat, pare foarte naturală. Dar să notăm că această proliferare merge pînă la formarea acinilor. Aceştia din urmă nu se dezvoltă deci, în mod exclusiv, sub influenţa progesteronului.

Să reţinem încă prezenţa nucleilor împrăştiaţi care reamintesc limfocitele. Dar pare foarte verosimil că aceşti nuclei aparţin, cel puţin în parte, unor celule formate totdeauna pe seama peretelui canalelor galactofore şi care apoi au emigrat în ţesutul interstiţial.

Această prezenţă a celulelor risipite în ţesutul interacinos sau intercanalicular, merită osteneala de a fi încă studiată din punct de vedere al valorii sale normale sau patologice.

La prima vedere, ni se pare că metabolismul lor trebuie să difere de acel al celulelor grupate în acini. Trebuie să ne întrebăm dacă aceste celule interstiţiale n-au o semnificaţie endocrină şi din acest punct de vedere, trebuie reamintit că anumiţi autori sînt în genere dispuşi să atribuie glandei mamare şi o funcţie endocrină.

Pe de altă parte, din punct de vedere patologic, este locul de a ne întreba dacă aceste celule, care par că derivă din peretele canalelor galactofore, prin însăşi invazia lor în ţesutul interstiţial, nu ar putea constitui o predispoziţie la cancer, tumoare a cărei frecvenţă la glanda mamară este bine cunoscută, mai ales la şobolani.

Reţinem de asemenea proliferarea epidermului mamelonar, sub influenţa injecţiilor de foliculină, proliferare care reaminteşte pe aceea a mucoasei vaginale sub acţiunea aceluiaşi hormon, ceea ce ridică, în genere, problema epidermizării şi a dezvoltării diferitelor mucoase în raport cu acţiunea foliculinei.

Din punct de vedere al acţiunii foliculinei, la animalele injectate şi la martorele gravide sau în lactaţie, cercetările noastre nu ne permit, pînă în prezent, să tragem o concluzie precisă.

Variaţii există în cele 4 grupe (martori şi injectaţi) de la un caz la altul, cu toate că experienţele au fost făcute pe animale, pe cît cu putinţă, în condiţii apropiate.

Dozele întrebuinţate erau poate prea mici, sau poate că depăşeau pe cele necesare, ca să determine funcţionarea organului, la care s-ar putea aplica legea : totul sau nimic ?

Trebuie cu toate acestea să adăugăm că, dacă facem media dimensiunilor acinilor, la animalele gravide, injectate şi martore sau în lactaţie, injectate şi martore, găsim că la cele dintîi valorile sînt superioare la martore, iar la cele de al doilea la injectate.

Diferitele probleme ridicate de primele noastre constatări reclamă, în orice caz, noi cercetări.

О ВЛИЯНИИ ФОЛЛИКУЛИНА НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ НЕПОЛОВОЗРЕЛОЙ МОРСКОЙ СВИНКИ-САМЦА И НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ НЕПОЛОВОЗРЕЛОЙ МОРСКОЙ СВИНКИ-САМКИ, НАХОДЯЩЕЙСЯ В ПЕРИОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ ЛАКТАЦИИ

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали влияние фолликулинотерапии на молочную железу морских свиноk с макро- и микроскопической точек зрения.

Исследования показали, что существует тенденция к пролиферированию стенок млечных протоков даже у неполовозрелых и неинъецированных самцов. Авторы приписывают этот аспект еще неизвестному эндокринному влиянию. Делаются различные гипотезы относительно этого влияния.

У инъецированных неполовозрелых морских свинок-самцов отмечается пролиферирование млечных ходов, достигающих ацинoподобных образований, следовательно, последние не развиваются исключительно под влиянием прогестерона, как это в основном утверждалось. Отмечается также пролиферирование эпителия сосков молочной железы.

Наименее ясными являются выводы о морских свинках-самках в период беременности или лактации. По-видимому, фолликулин тормозит развитие ацинoподобных образований у беременных самок и стимулирует тот же процесс в период лактации.

DE L'ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LA GLANDE MAMMAIRE DU COBAYE MÂLE IMPUBÈRE ET SUR CELLE DE LA FEMELLE IMPUBÈRE, GRAVIDE OU EN ÉTAT DE LACTATION

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient sur le Cobaye le problème de l'influence du traitement à la folliculine sur la glande mammaire, au point de vue macro- et microscopique.

Il résulte de ces recherches que les parois des canaux galactophores accusent une tendance à la prolifération, même chez les mâles impubères et non traités. Les auteurs attribuent cet aspect à une action endocrine encore inconnue et émettent des hypothèses à ce sujet.

Chez les mâles impubères traités, on remarque une prolifération des canaux galactophores allant jusqu'à la formation d'acini ; par con-

séquent, ces derniers ne se développent pas exclusivement sous l'influence de la progestérone, comme cela est admis en général. On remarque également une prolifération de l'épithélium du mamelon.

Les résultats obtenus chez les femelles gravides ou en état de lactation sont moins concluants. Il semble que la folliculine inhibe le développement des acini chez les femelles gestantes et le stimule chez celles en état de lactation.

BIBLIOGRAFIE

C. I. Parhon şi M. Pitiş, Acta endocrinologica, 1943, nr. 1, p. 13.
Sorensen, Zentralblatt für gynäkologie, 1942, nr. 13.

PIERDERE ÎN GREUTATE CORPORALĂ ȘI DEGENERESCENȚĂ TESTICULARĂ OBȚINUTE CU LECITINE *

Tratînd cobai masculi impuberi cu lecitine de creier de bou, am obținut o scădere importantă în greutate, o degenerescență testiculară masivă, în sensul unei atrofii a liniei seminale, precum și o stimulare a suprarenalei. Am discutat în lucrarea respectivă (1) mecanismul de producere a acestor modificări; am ridicat atunci ipoteza nespecificității acestui extract și ne-am propus chiar, într-o lucrare ulterioară (2), să studiem efectul altor lecitine.

Presupunînd atunci că efectul acesta ar fi datorit proprietăților lecitinelor, încriminam pentru a ne explica rezultatele, antagonismul lecitino-colesterolic, evident, din acțiunea respectivă lipotropă și antilipotropă a acestor două substanțe, care fie că ar duce la o degenerare exagerată a colesterolului, cu supraproducție de hormoni testiculari sterolici capabili să dea o inhibiție hipofizară, cum au arătat unii autori, fie, dimpotrivă, ar fi urmarea unei inactivizări exagerate a hormonilor androgeni, printr-un exces de activitate hepatică.

Pentru a confirma ipoteza prin care atribuiam lecitinelor — ca substanțe chimice — fără specificitate de organ, efectele obținute, ne-am propus să urmărim acțiunea lecitinelor extrase din ficatul de bou. Ne-am propus de asemenea — deoarece presupunem că aceste substanțe ar putea servi în patologie ca inhibitor testicular — să cercetăm dacă lecitinele au o aceeași acțiune asupra ovarului.

Am folosit pentru experiență 60 de cobai masculi, împărțiți în două loturi după cum urmează :

Lotul I: 30 de cobai masculi impuberi, dintre care 15 au fost tratați cu 1 cm^3 extract lecitinic de ficat, preparat de I. Milcu, conținînd 25 mg/cm^3, administrat din două în două zile. Durata tratamentului a fost de 70 de zile. 15 animale din aceeași categorie au fost păstrate ca martori. Greutatea animalelor tratate a fost la începutul experienței de 217 g iar a martorilor de 210 g (în medie).

---

* In colaborare cu D. Klinger. Comunicare prezentată la Societatea de endocrinologie în ianuarie 1951. Publicată în Stud. cercet. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2.

Lotul II: 30 de şobolani femele impubere, dintre care 15 au fost tratate zilnic, timp de 3 luni, cu 0,5 cm^3 lecitine de creier, preparate din creierul de bou de I. Milcu, conţinînd 25 mg/cm^3. 15 animale din aceeaşi categorie au servit drept martori.

Am urmărit la primul lot evoluţia ponderală a animalelor, greutatea şi morfologia testiculului, a ficatului şi a suprarenalei; la lotul II, am urmărit zilnic frotiul vaginal, iar la sacrificare, am cercetat greutatea unora dintre organe şi am făcut examenul histologic şi histochimic, după caz, al ovarului, suprarenalei şi tiroidei. Ovarele au fost secţionate în serie, proiectate şi decupate; s-a calculat raportul greutăţilor corpului galben, ţesut interstiţial, ţesut folicular, faţă de greutatea ovarului.

REZULTATE OBŢINUTE

Lotul I: greutatea animalelor, care iniţial a fost aproape aceeaşi, la sacrificare a fost în medie de 272 g la martori şi de 185 g la animalele tratate.

Prezentăm mai jos, în tabelul nr. 1, greutatea medie a organelor, în mg.

Tabelul nr. 1

	Testicul	Suprarenală	Ficat	Rinichi
Trataţi	254,6	77,25	6500	570
Martori	487,5	78,75	8750	1240

Deoarece greutatea animalelor tratate, faţă de aceea a martorilor, a fost cu 32% mai mică, am raportat greutatea organelor la greutatea totală şi am obţinut cifrele prezentate în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

	Testicul %	Suprarenală %	Ficat %	Rinichi %
Trataţi	0,137	0,0417	3,51	0,57
Martori	0,179	0,0289	3,21	0,45

Se vede din tabelul nr. 2 că, în timp ce greutatea testiculului, raportată la greutatea animalului a fost cu 23,4% mai mică decît la martori, greutatea suprarenalelor, a ficatului şi a rinichiului a depăşit respectiv cu 44%, 9,3%, 26%, greutatea aceloraşi organe la martori.

Aspectul histologic al testiculului animalelor injectate a fost net deosebit de cel al martorilor şi asemănător celui obţinut cu lecitine de creier.

Tubii seminiferi involuaţi prezentau dimensiuni reduse; linia seminală era reprezentată numai de spermatogonii şi de rare spermatocite. Nu se vedeau spermatogonii în lumenul tubilor seminali.

Epididimul animalelor tratate nu conţinea spermatozoizi. La unul dintre animalele tratate se vedeau în lumenul epididimului celule nematurate din linia seminală.

Din studiul histologic al testiculului în diverse faze ale dezvoltării sale am observat că maturaţia obişnuită a tubilor seminiferi începe în regiunea vecină epididimului, evoluînd către centru şi ajungînd mult mai tîrziu către polul opus. De aceea, de multe ori la pubertate, deşi prezenţa spermatozoizilor în epididim dovedeşte începerea funcţiilor spermatogene, la periferia testiculului tubii sînt neevoluaţi. Tot acest fapt ar putea explica prezenţa în epididim, în această epocă, de celule nematurate din linia seminală, alături de spermatozoizi.

Aspectul histologic al ficatului era cel obişnuit; grăsimile totale foarte reduse, rare celule prezentînd bule pline de grăsime.

În rezumat, după administrarea lecitinelor de ficat, am obţinut o variaţie în minus a greutăţii, o hipertrofie testiculară, cu degenerescenţa liniei seminale şi o hipertrofie de suprarenală.

Lotul II: examenul frotiului vaginal nu ne-a indicat variaţii mari în raport cu tratamentul; ciclul estral părea mai frecvent la animalele tratate.

Greutatea ovarelor a fost de 19,1 mg la animalele tratate şi de 19,4 mg. la cele martore, adică aproape aceeaşi.

Greutatea suprarenalelor a fost de 10,2 mg la animalele tratate şi de 9,78 mg la cele martore.

Tabelul nr. 3

	Ţesut folicular	Corp galben	Ţesut interstiţial
Martori	0,0120	0,0163	0,0497
Trataţi	0,0104	0,0114	0,0367

La examenul ovarelor, am găsit în medie un număr de 1,91 corpi galbeni la animalele martore şi de 1,51 la cele tratate; la acestea din urmă, 5 din 12 animale nu prezentau însă nici un corp galben, pe cînd la cele martore, numai 2 animale din 12 erau în această situaţie, astfel încît media are numai o valoare relativă. Calculînd media pentru cele 7 animale care aveau corp galben bine dezvoltat, aceasta este aceeaşi ca la martori, de 1,90.

Calculînd cantitatea de corp galben, ţesut interstiţial şi ţesut folicular, pe ovarele decupate în serie, considerînd o secţiune din şase, am obţinut datele din tabelul nr. 3.

Se vede că raportul ţesut folicular/corp galben la animalele tratate este de 1,43, iar la cele martore, de 1,35, adică aproximativ acelaşi.

Tiroida şi suprarenala nu au prezentat modificări decelabile la examenul morfologic.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Faptul că rezultatele obţinute pe cobai mascul cu lecitine hepatice se suprapun celor obţinute cu lecitine de creier, ne confirmă ipoteza nespecificităţii acestor extracte de organe, efectul ţinînd de structura chimică a lecitinelor.

Degenerescenţa testiculară poate fi privită ca o consecinţă a unui exces de detoxifiere a sterolilor. Lecitinele, ca şi alte fosfatide, exercită, prin baza aminată, colina, o acţiune lipotropă, crescînd nivelul funcţional hepatic. În felul acesta, şi funcţia de descompunere sterolică este crescută şi aşa s-ar explica atrofia testiculară.

Segaloff, în 1948 (5), urmărind rolul ficatului în metabolismul hormonilor estrogeni, a arătat că activitatea substanţelor estrogene creşte prin hepatectomie parţială pentru că procesul de oxidare al estrogenilor, care tinde să descrească cantitatea de hormoni, cere mai mult ţesut hepatic. Tot acest autor arată că efectul estrogenilor introduşi în splină sau în vena portă este redus faţă de efectul pe care îl are această substanţă administrată pe cale subcutană; aceasta datorită inactivării suferite în ficat.

Zondek şi Heller (6) au arătat de asemenea, în experienţe, *in vitro*, că ficatul inactivează estrogenii printr-un proces enzimatic de natură oxidativă. Alţi autori au arătat că progesteronul injectat intraperitoneal suferă o inactivitate hepatică; cu dezoxicorticosteron s-a obţinut acelaşi efect.

În lumina acestor date, pe baza morfologiei hepatice care, atît în experienţa prezentă, cît şi în experienţele noastre anterioare, făcute cu lecitine cerebrale, ne indică un aspect funcţional bun, mecanismul incriminat de noi cade de la sine.

Bloor şi colaboratori au adus probe care ne arată că lecitina este forma sub care se transportă grăsimile din sînge în ţesuturi şi din ţesuturi în sînge.

Astfel, hrănind cîini cu untdelemn, au obţinut o creştere a acizilor graşi totali în sînge, iar mai tîrziu o creştere a lecitinemiei, care a persistat mai multă vreme. La cîini în inaniţie, creşterea lipemiei este de asemenea însoţită de o creştere a lecitinelor şi a acizilor graşi totali din sînge.

Din aceste date reiese că, între nivelul lipidic şi lecitinic din sînge şi ţesuturi, există o interdependenţă, o modificare a nivelului uneia dintre aceste substanţe aducînd după sine o modificare cantitativă într-un anumit sens, a celeilalte.

S-a arătat de asemenea că un metabolism lipidic activ, fie din cauza unor stimuli fiziologici, fie din cauza unor procese patologice, se reflectă în alterări rapide în concentrarea fosfolipidelor din sînge şi ţesuturi, fosfolipidele avînd un rol predominant în procurarea acizilor graşi ca sursă de energie pentru diferitele tipuri de ţesuturi. Aceasta se vede din

studiile lui Bloor şi colaboratori, care au arătat că activitatea unui ţesut este direct legată de cantitatea de fosfolipide din acel ţesut.

Aportul mare de lecitine realizat prin administrarea parenterală, a dus la o metabolizare crescută de lipide, cu epuizarea rezervelor grăsoase, regimul alimentar fiind acelaşi ca la martori, ceea ce a dus la scăderea mare în greutate.

Faptul că această slăbire s-a făcut pe seama grăsimilor, este susţinut şi de aceea că raportul greutăţilor organelor considerate de noi faţă de greutatea animalului este mai mare la animalele tratate faţă de martori. Conservarea discordantă a greutăţilor organelor faţă de greutatea animalului, cu păstrarea unei morfologii normale, este o dovadă în plus în sprijinul celor susţinute.

Pentru a confirma ipoteza scăderii în greutate, pe baza consumului depozitelor de rezervă grăsoasă, ar fi indicată o dozare chimică a lipidelor din sînge şi ţesuturi după administrarea de lecitine.

În orice caz, pierderea în greutate provocată de acest tratament este un fapt important, care pune problema folosirii lui terapeutice în obezitate.

Ţinînd seamă de modificările funcţionale endocrine pe care modificările umorale le determină, problema ia un aspect mai larg, implicînd sexul şi terenul, adică stadiul funcţional de la care se pleacă. În cazul în care animalul are o suprarenală bună — cazul cobailor (cobaii putînd fi consideraţi ca hipercorticosuprarenali constituţionali) — suprarenala se hipertrofiază, spre a putea răspunde unui metabolism lipidic crescut, rolul cortinei în procesele de fosforilare fiind cunoscut. În cazul în care suprarenala ar fi deficitară, s-ar putea ca ea să nu poată face faţă metabolismului lipidic crescut şi să aibă loc o tulburare metabolică de alt tip.

În ce priveşte sexul, pare într-adevăr curios faptul că un extract care a produs modificări atît de însemnate în testicul, nu a influenţat în mod evident ovarul, ceea ce ne sugerează ideea că reactivitatea diferă în raport cu sexul.

Dezvoltarea liniei seminale este sub dependenţa hormonilor testiculari, aşa cum o dovedesc numeroase experienţe. F. Cutuly şi E. C. Cutuly au arătat că injecţiile cu androgeni induc şi menţin spermatogeneza la şobolanii hipofizectomizaţi.

Wells şi Gomez au arătat de asemenea că injecţii cu androsteroli sau cu extract testicular duc la dezvoltarea precoce a spermatogenezei la animalul tînăr şi la dezvoltarea acesteia în anotimpurile de repaus, la animalul adult.

Faptul că steroizii spermatogeni menţin epiteliul spermatic, sau pot să-i restaureze, după involuţia provocată de hipofizectomie, este astăzi aproape clasic. Socotind deci că dezvoltarea liniei seminale este dependentă de hormonii testiculari, o inactivare crescută a acestora, deci o scădere a nivelului lor în sînge, ar putea să împiedice dezvoltarea tubilor seminiferi, aşa cum s-a întîmplat în experienţa noastră efectuată pe cobaii impuberi. De ce acelaşi fenomen — inactivarea crescută a hormonilor ovarieni — nu a dus la modificări analoge în ovar?

Mecanismul de condiţionare al ovarului diferă de cel al testiculului.

Foliculii ovarieni — organe ale secreţiei foliculinice — se dezvoltă sub influenţa stimulilor hipofizari, iar hormonii ovarieni, la animalele impubere, nu dezvoltă ovarul.

Conform acestor fapte, o inactivare crescută a hormonilor foliculari ar duce la modificări pe receptorii foliculinei (vaginul, glanda mamară etc.) şi nu pe ovar. Astfel, s-ar explica de ce acelaşi mecanism de distrugere crescută a hormonilor gonadici duce la rezultate diferite la cele două sexe. Acest fapt trebuie luat în consideraţie şi în alte reacţii, diferite după sex, la stimuli identici, şi ne relevă odată mai mult că fenomenul biologic este complex şi pentru o cunoaştere justă trebuie să rezolvăm cît mai multe variabile (specie, sex, mediu, tip endocrin etc.), ferindu-ne să considerăm sistemul închis, chiar dacă aparent inducţia ar fi valabilă.

УМЕНЬШЕНИЕ ВЕСА ТЕЛА И ДЕГЕИЕРАТИВНЫЕ ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗВАИНЫЕ ЛЕЦИТИИОМ

РЕЗЮМЕ

При парэнтеральном введении лецитина у неполовозрелых морских свинок-самцов отмечается значительное снижение веса тела и дегенеративные измеиения на уровне семенников.

Снижение веса тела объясияется автором как эффект избыточного обмена веществ, главным образом жиров, вызванного лецетином, роль которого в жировом обмене еще оспаривается.

Атрофия семенников объясняется как вторичное явление, следующее за нарушением стероидного равновесия.

Автор рекомендует изучить более подробно роль лецитина в жировом обмене и предлагает с этой целью использовать вышеуказанное вещество при лечении ожирения.

В опытах относительно влияния лецитина на яичники крысы-самки (неполовозрелой) не былп получены те результаты, которые отмечались при воздействии на семенники. Автор придерживается мнения, что различные результаты обусловлены различной реактивностью, зависящей от пола, а может быть и от вида животного, так как механизмы, регулирующие функцию семенников и яичников, различны. Сперматогенез подвергается прямому воздействию тестикулярных гормонов, а яичник остается вне прямого влияния яичниковых гормонов.

Авторы подчеркивают значение различных факторов: окружающей среды, пола и т. д., которые необходимо учитывать при изучении различных биологических феноменов.

PERTES DE POIDS CORPOREL ET DÉGÉNÉRESCENCE TESTICULAIRE DÉTERMINÉES PAR LES LÉCITHINES

RÉSUMÉ

Chez les cobayes mâles impubères, l'administration parentérale de lécithines entraîne une importante perte de poids et une dégénérescence testiculaire.

L'auteur regarde la perte pondérale comme l'effet d'un métabolisme excessif des lipides, provoqué par les lécithines, dont le rôle dans le métabolisme des lipides est discuté.

L'atrophie testiculaire est considéré secondaire au déséquilibre stérolique.

L'auteur est d'avis qu'il faut approfondir le rôle des lécithines dans le métabolisme des lipides et suggère l'emploi de ces substances dans le traitement de l'obésité.

Dans les expériences, l'action des lécithines sur l'ovaire de rate impubère n'a pas donné des effets analogues à ceux obtenus sur le testicule. L'auteur estime que la différence des résultats serait due à la différence de réactivité, en raison du sexe et, éventuellement, de l'espèce, car les mécanismes régulateurs des fonctions testiculaire et ovarienne sont différents. La spermatogénèse est directement influencée par les hormones testiculaires, alors que l'ovaire ne subit pas l'influence directe des hormones ovariennes.

L'auteur souligne l'importance des facteurs variables, tels que milieu, sexe, etc., dont on doit tenir compte dans l'étude de tout phénomène biologique.

BIBLIOGRAFIE

1. Parhon C. I. și Klinger D., Bull. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med., 1950, t. II, nr. 7, p. 787.
2. — Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria : șt. med., 1950, t. II, nr. 10.
3. Palladin, *Chimie biologică,* București, Ed. de stat, 1948.
4. Șereșevski A. A., *Kliniceskaia endokrinologhia,* Moscova, 1946.
5. Segaloff A., Endocrinology, 1948, t. 42, nr. 3.
6. Zondek a. Heller, Endocrinology, 1948, t. 43, nr. 3.

ACȚIUNEA PROGESTERONULUI ASUPRA CARTILAJULUI DE CREȘTERE LA ȘOBOLANUL IMPUBER*

Rolul hormonilor sexuali în creștere este astăzi bine cunoscut. De foarte multă vreme este cunoscută creșterea exagerată a eunucilor castrați înainte de pubertate; de asemenea modificările coloanei vertebrale și ale membrelor și în special creșterea lor (cele posterioare mai mult decît cele anterioare) la animalele castrate etc. Încă din 1930, unul din noi (C. I. Parhon) în colaborare cu Constanța Parhon-Ștefănescu au adus contribuții la studiul acțiunii foliculinei asupra cartilajului de creștere. In lucrări recente (1951), Lischvitz și colaboratori au arătat în mod foarte clar rolul jucat de substanțele estrogene și androgene în creșterea staturală.

Studii pe cartilajele de creștere ale șobolanilor impuberi, injectați cu extracte estrogene normale și de sinteză și cu substanțe androgene în doze mici, au arătat rolul excitator al acestor substanțe în creștere, prin stimularea eozinofiliei hipofizare și mărirea numărului de condrocite.

Aceleași substanțe în doze mari, din contră, au produs o grăbire a închiderii cartilajelor și o scădere a eozinofilelor hipofizare. Astfel s-au putut explica bine procesele și evoluția creșterii, pînă la încetarea acesteia după pubertate. In ceea ce privește însă hormonul corpului galben, progesteronul, lucrurile se schimbă.

În toată literatura consultată nu am putut găsi nici un fel de preocupare în legătură cu acțiunea sa în creșterea staturală.

Se cunosc o serie de lucrări în legătură cu acțiunea extragenitală a progesteronului. Astfel dozele masive de progesteron produc, după Cl. Béclère, o inhibiție a gonadotropilor hipofizari.

Papanicolau, Cotte și Palotte, și de asemenea cercetătorii sovietici Sakarov și Pavlenko, arată rolul inhibant al progesteronului în ovulație. In doze mari de asemenea are efect androgen.

---

* In colaborare cu V. Ionescu. Publicat în Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 261.

Fiind preocupaţi de problemele de creştere, ne-am propus să studiem în mod experimental, acţiunea progesteronului asupra cartilajelor de creştere.

Cercetările s-au făcut pe 35 de şobolani albinoşi impuberi, masculi şi femele, care au fost împărţiţi în 4 loturi:

L o t u l I, şobolani impuberi de ambele sexe, injectaţi cu doze mari de progesteron (1 mg pe ml), total 7 animale.

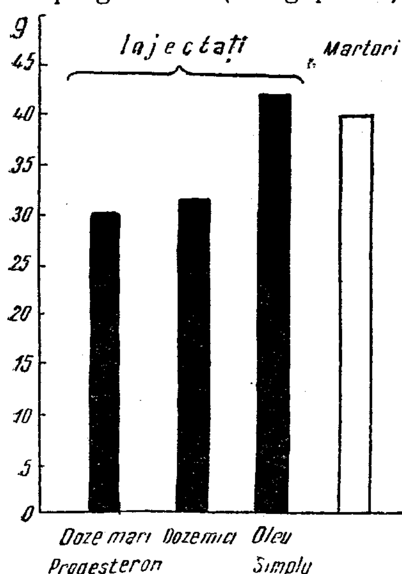


Fig. 1. — Media greutăţilor animalelor în experienţă.

L o t u l II, şobolani impuberi de ambele sexe, injectaţi cu doze mici de progesteron (0,02 mg pe ml), total 9 animale.

L o t u l III, şobolani impuberi de ambele sexe, injectaţi cu oleu simplu total 9 animale.

L o t u l IV, şobolani masculi şi femele impuberi, martori, total 10 animale.

Animalele au fost injectate timp de 50 de zile, primind la 2 zile cîte o injecţie de 1 ml, total 24 de injecţii.

Rezultatele obţinute au fost extrem de interesante şi anume:

Animalele injectate cu doze mari de progesteron, ca şi cele injectate cu doze mici, au arătat o creştere în greutate mai mică decît martorii. Astfel animalele primului lot au crescut în medie cu 30,1 g, cele din lotul al doilea cu 31,88 g faţă de 40,5 g, media greutăţii martorilor (fig. 1).

Animalele lotului III (injectate cu oleu simplu) au arătat o creştere ponderală medie ceva mai mare decît la martori, 42,11 g faţă de 40,50 g.

CARTILAJELE DE CREŞTERE

Studiul cartilagelor de creştere s-a făcut pe oasele femur ş tibie. Incluzie în parafină şi celoidină; coloraţii: hematoxilină-eozină şi Azan.

Şi aici modificările au fost evidente.

La şobolanii injectaţi cu doze mari de progesteron (lotul I) imaginea histologică a cartilajelor de creştere a fost următoarea:

Banda de cartilaj de aproximativ 240 μ puţin mai îngustă decît la martori şi cam de aceeaşi grosime ca cea a animalelor injectate cu doze mici, cu condrocite mici, în număr redus, aşezate în benzi regulate, însă cu foarte multă substanţă amorfă între ele. Lama osoasă epifizară groasă, însă cartilajul hialin aproape absent. Condrocitele seriate în număr mic. Celulele aşezate în benzi regulate, despărţite de multă sub-

stanță amorfă. Celule mici, cu nucleu mic, așezate în coloane longitudinale, cu spații relativ mari între celulele acestor coloane, și variind ca număr între 8 și 15 pe coloană, în medie 11. Cartilajul hipertrofic normal, cu celulele variind între 4 și 6 pe șir, mai des 4. În total 15 celule pe coloană. Zona de penetrație cu vascularizație mai puțin abundentă ca la martori, asemănătoare cu cea de la injectații cu doze mici. Traveele osoase mai scurte ca la martori asemănătoare cu ale injectaților cu doze mici. Deci o imagine generală de activitate scăzută a cartilajului față de martori.

Faptul că există un număr scăzut de condrocite seriate și substanță amorfă multă, ar putea fi explicat printr-o scădere a stimulului hipofizar, ceea ce concordă cu acțiunea deprimantă a hormonilor sexuali în doze mari asupra hipofizei.

Studiul histologic al cartilajelor la animalele lotului II (injectate cu doze mici) a arătat de asemenea o inhibiție față de martori, într-un grad însă ceva mai mic.

Banda de cartilaje de aproximativ 250 μ, ușor crescută față de cea a lotului I, însă mai îngustă ca la martori. Condrocitele de asemenea mai numeroase ca la lotul I, dar mai puține ca la martori. Substanța amorfă în cantitate mai mare ca la martori. Lama osoasă epifizară mai îngustă. Cartilajul hialin diminuat, totuși nu în măsura celui de la animalele lotului I.

Banda de cartilaj seriat cu celule rotunde și nuclee hipercromatice, așezate în coloane regulate, variind ca număr între 12 și 16, în medie 14 și cu substanță amorfă între coloane. Cartilajul hipertrofic așezat regulat, cu celulele variind ca număr între 3 și 4, mai ales 3. Total 17 celule pe coloană.

Zona de invazie cu vascularizație asemănătoare lotului I, mai redusă ca la martori. Traveele osoase scurte ca și la primul lot de animale.

Deci și aici o imagine de hipofuncție față de cartilajul normal, însă nu într-un grad atît de mare ca la lotul animalelor injectate cu doze mari de progesteron. Acțiunea s-ar putea explica și aici, poate, printr-o deprimare hipofizară, ceea ce rămîne de dovedit prin cercetări directe asupra glandelor endocrine la animalele din experiența noastră.

La lotul III (animale injectate numai cu oleu simplu în care era dizolvat progesteron), imaginile cartilajelor la cele 9 animale din experiență au fost deosebite, arătînd o ușoară stimulare față de martori. Banda de cartilaj lată de aproximativ 290 μ asemănătoare cu a martorilor. Condrocite numeroase. Substanța amorfă puțină. Lama osoasă epifizară groasă, cartilajul hialin prezent. Condrocitele seriate așezate în coloane regulate, sînt rotunde, mari, variind ca număr între 12 și 20, în medie 17.

Substanța amorfă puțină. Cartilajul hipertrofic normal. Celulele variind ca număr între 4 și 6, de cele mai multe ori 4. Un total de 21 de celule pe șir. Zona de vascularizație ușor diminuată față de martori. Traveele osoase sînt scurte, asemănătoare celor de la animalele injectate cu progesteron.

La acest lot, spre deosebire de primele două, imaginea arată un cartilaj uşor stimulat faţă de martor.

În sfîrşit, lotul IV (animale martore) ne-a arătat următoarele imagini :

Banda de cartilaj în grosime de aproximativ 280 µ mai lată deci ca la injectaţii cu progesteron şi egală cu cea a injectaţilor cu oleu simplu. Condrocite numeroase, substanţa amorfă puţină. Banda de rezervă epifizară lată, cartilajul hialin prezent. Cartilajul seriat bine reprezentat, cu celule rotunde şi nuclei hipercromatici, avînd condrocitele aşezate în coloane regulate, dese, cu puţină substanţă amorfă dintre coloane şi variind ca număr între 14 şi 18, de cele mai deseori 16. Cartilajul hipetrofic prezent, cu celule mari aşezate regulat între 4 şi 6, mai des 5. Un total de 21 de celule pe coloană faţă de 15 şi 17, cît aveau loturile I şi II din experienţele noastre. Zona de invazie cu vascularizaţie masivă şi traveele osoase mai lungi decît la injectaţii cu progesteron.

Din studiul histologic al secţiunilor noastre, putem constata o scădere funcţională a cartilajului de creştere după administrarea de progesteron şi o uşoară stimulare a lui după oleul simplu.

Diminuarea numărului de condrocite, creşterea proporţiei de substanţă amorfă, vascularizaţia mai mică şi traveele osoase mai scurte ne arată că procesul de hipofuncţie există în ambele zone. Deci se constată o activitate redusă condrocitară şi de depunere, dar şi o slabă tendinţă la înaintarea zonei de penetraţie spre extremitatea epifizară. Deci o tendinţă la menţinerea acestui cartilaj neosificat prin slabă activitate.

Ţinînd însă seama de faptul că oleul simplu este un stimulent uşor al acestui cartilaj, putem crede că acţiunea inhibitoare a progesteronului a fost întrucîtva compensată de acest oleu, acţiunea ei în cazul cînd ar fi fost singură urmînd să fie şi mai marcată.

Gradul deosebit de inhibiţie după cantitate ridică problema dozelor. Pe baza datelor cunoscute putem considera că în cazul concentraţiei mari, există un blocaj hipofizar. Pe de altă parte, modificările au fost similare la ambele sexe, deci o acţiune sigură inhibitoare. Cînd vom putea confrunta rezultatele histologice ale glandelor acestor animale vom putea da o interpretare mai precisă acestor fenomene.

Oricum pe baza datelor prezente putem considera progesteronul ca unul din factorii frenatori în dezvoltarea staturală. Poate că este unul din factorii care intră în joc după apariţia pubertăţii în frenarea creşterii la femeie. Împreună cu alţi factori ea ar putea explica curba de creştere staturală a femeii, care, de unde în faza prepuberă (10—12 ani) de cele mai multe ori depăşeşte pe aceea a băieţilor, scade brusc după apariţia pubertăţii, fiind ajunsă şi depăşită de a băieţilor după vîrsta de 13—14 ani. Ar putea explica de asemenea, poate, statura medie mai mică a femeilor faţă de bărbaţi.

Pe de altă parte, trebuie să ne întrebăm întrucît acţiunea progesteronului e sau nu specifică pentru această substanţă.

ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА НА ЭПИФИЗАРНЫЙ ХРЯЩ НЕПОЛОВОЗРЕЛОЙ КРЫСЫ

РЕЗЮМЕ

В работе приводятся результаты, полученные экспериментальным путем на неполовозрелых крысах, подвергавшихся лечению прогестероном. Излагаются гистологические изменения, вызванные этим лечением на уровне эпифизарных хрящей.

Авторы отмечают снижение функциональной активности эпифизарных хрящей после введения прогестерона. Уменьшается число хондроцитов, повышается количество аморфного вещества и укорачиваются костные трабекулы. Наблюдается тенденция к сохранению эпифизарного, неокостеневшего хряща со слабой активностью.

Из исследования вытекает, что прогестерон является одним из тормозящих факторов стимуляции роста. Возможно, что прогестерон является также одним из факторов, играющим известную роль после полового созревания в торможении роста у женщин. Совместно с другими факторами, прогестерон, по-видимому, может объяснить кривую роста женщины, превосходящую кривую мужчин в предпубертатном периоде и отстающую в пубертатном периоде. Прогестероном можно было бы объяснить также более низкий рост женщин по сравнению с мужчинами.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Средняя веса тела подопытных животных.

ACTION DE LA PROGESTÉRONE SUR LE CARTILAGE DE CROISSANCE CHEZ LE RAT IMPUBÈRE

RÉSUMÉ

Cet article présente les résultats expérimentaux obtenus sur des rats impubères par traitement à la progestérone. On y expose les modifications histologiques des cartilages de croissance par suite de ce traitement.

Après l'administration de la progestérone, on constate une diminution fonctionnelle du cartilage de croissance. Le nombre des chondrocytes baisse, la substance amorphe augmente, les travées osseuses sont plus courtes. L'ossification du cartilage de croissance est enrayée par suite d'une activité réduite.

Il résulte de cette étude que la progestérone est un des facteurs frénateurs du développement de la taille. Il se peut que ce soit également un des facteurs qui entre en ligne de compte dans la frénation de la croissance chez la femme, après l'apparition de la puberté. L'action de ce facteur, associée à celle de certains autres, pourrait expliquer la courbe de croissance de la taille chez la femme, courbe qui, à la période de prépuberté, dépasse celle des mâles, pour se laisser dépasser à la puberté. Le même fait pourrait fournir l'explication de la taille moyenne des femmes, généralement inférieure à celle des hommes.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Moyenne du poids des animaux sujets des expériences.

BIBLIOGRAFIE

1. Béclère Cl., *De la puberté à la ménopause*, Paris, Masson, 1948.
2. Hvatov B. P., Bull. Exp. Biol., 1938, nr. 7.
3. Lischvitz et Simon Grivaux, Sem. Hôp. Paris, 1949, nr. 5.
4. Lischvitz Thiery, Parlier et Delaville, Sem. Hôp. Paris, 1951. nr.6.
5. Parhon C. I. et Ştefănescu C., Bull. Soc. roum. neur. endocr., 1929, nr. 10.

RESPIRAŢIA TESTICULULUI LA ANIMALE, ÎN LEGĂTURĂ CU VARIAŢIILE DE VÎRSTĂ ŞI TRATAMENT HORMONAL *

Sînt puţine lucrări consacrate respiraţiei testiculului. Din datele care se desprind din aceste lucrări, reiese că respiraţia testiculului depinde de vîrsta animalului şi de substratul mediului înconjurător. În absenţa glucozei din mediu, respiraţia scade cu vîrsta. În prezenţa glucozei, nu suferă modificări şi este aproape aceeaşi la puii nou-născuţi şi la adulţi. Adăugarea de glucoză mediului duce la o activare a consumului de oxigen. Această activare este de asemenea în legătură cu vîrsta animalului. La animale tinere, este mică şi creşte pe măsură ce animalul înaintează în vîrstă. Aceste diferenţe legate de substrat şi de vîrstă sînt explicate prin ipoteza, după care celulele nediferenţiate ale testiculelor, epiteliul germinal al tubilor seminiferi s-ar comporta diferit din punct de vedere metabolic, iar respiraţia scăzută în absenţa substratului ar fi o caracteristică a componentei germinative a testiculului. Tratamentul hormonal cu testosteron, care contribuie la maturarea testiculului, duce la scăderea respiraţiei în mediul lipsit de glucoză şi nu o modifică în prezenţa acestui substrat. La animalele cu criptorhidie experimentală, în absenţa glucozei, respiraţia va fi crescută faţă de respiraţia corespunzătoare pentru vîrsta animalului.

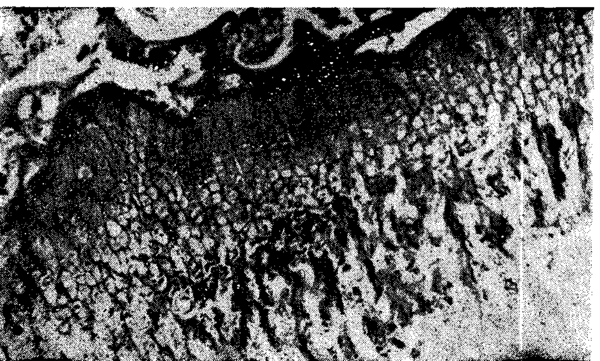
Reproducem schema unui tablou al variaţiilor, cu datele experimentale care ilustrează această ipoteză, după Tepperman (fig. 1).

Aşadar, în cercetările legate de respiraţia testiculului şi în interpretarea rezultatelor obţinute, trebuie să ţinem seama de factorii menţionaţi : vîrsta şi mediul.

În această lucrare, ne-am propus să urmărim acţiunea unor tratamente hormonale asupra respiraţiei testiculului. Am folosit acţiunea unui extract proteic de timus, a unui hormon cunoscut, tiroxina, şi a unui antagonist tiroidian, metiltiouracilul. În acelaşi timp am căutat să vedem şi acţiunea *in vitro* a extractului timic asupra consumului de oxi-

---

* În colaborare cu Natalia Apostol. Publicat în Com. Acad. R.P.R., 1955, t. V, nr. 1, p. 189.



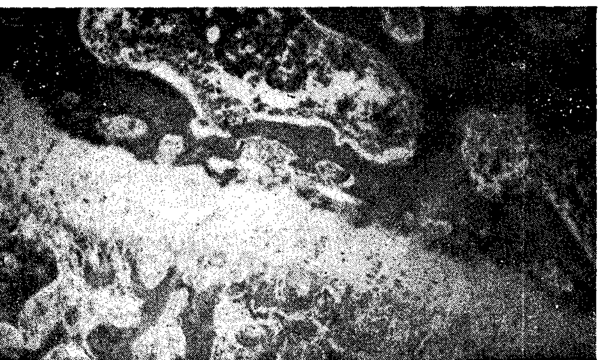


Fig. 1. — Respirația testiculului la șobolan în legătură cu vîrsta animalului (după Tepperman).

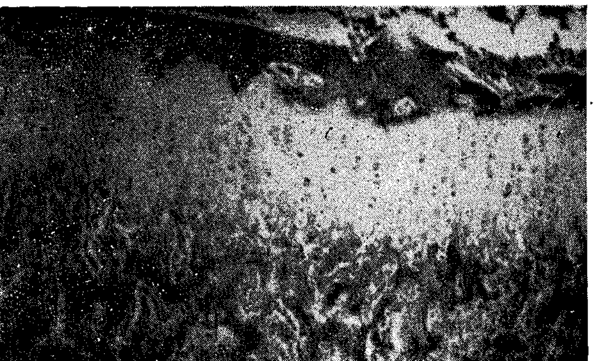




Fig. 2. — Respirația testiculului la șobolan în legătură cu vîrsta animalului.

gen al ţesutului testicular. Pentru a urmări influenţa mediului, am lucrat atît în prezenţa, cît şi în absenţa glucozei şi am căutat să vedem şi acţiunea altor hexoze din mediul înconjurător. Pentru a vedea care este rolul factorului vîrstă, am lucrat cu loturi de animale de diferite vîrste. Vîrsta animalelor a fost exprimată în greutatea corporală. Am împărţit animalele de experienţă în 3 loturi. În primul lot au intrat şobolanii cîntărind între 60 şi 100 g, în al doilea — între 100 şi 150 g şi în al treilea — între 150 şi 200 g. S-a folosit mediul de fosfaţi monopotasic şi disodic la un pH 6,8. Determinarea consumului de oxigen a fost făcută prin metoda manometrică a lui O. Warburg. Rezultatele sînt exprimate în mm^3/mg ţesut uscat/oră. Urmărind variaţiile apei, s-a constatat o creştere a acesteia în raport cu vîrsta animalului, fapt care a mai fost semnalat şi cu ocazia altor cercetări.

Urmărind respiraţia testiculului la animalele normale, a căror vîrstă creşte progresiv, nu am obţinut scăderea valorilor consumului de oxigen în mediul lipsit de glucoză, în legătură cu variaţia factorului vîrstă (tabelul nr. 1). Am lucrat cu cele 3 loturi de animale, a căror vîrstă

Tabelul nr. 1

Respiraţia testiculului la şobolanii normali

O_2 mm^3/mg ţesut uscat/oră — Mediu fosfat fără glucoză								
Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}	Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}	Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}
1	58	2,73	1	100	3,77	1	140	2,66
2	58	3,62	2	100	3,35	2	140	3,62
3	60	3,37	3	102	3,96	3	147	3,36
4	68	3,14	4	107	2,65	4	150	2,80
5	68	3,11	5	110	2,62	5	155	2,85
6	68	3,04	6	110	2,74	6	155	3,07
7	70	3,00	7	112	4,26	7	170	3,50
8	75	2,76	8	115	2,52	8	170	2,10
9	76	3,40	9	115	2,82	9	185	3,12
10	78	3,03	10	120	3,04	10	185	3,20
11	78	3,63	11	120	3,71	11	187	3,34
11	78	3,63	12	122	2,88	12	195	3.17
12	79	2,70	13	125	3,34	13	200	2,67
13	80	2,60	14	127	4,18			σ=±0,401
14	80	3,12	15	130	2,71			Media = 3,03±0,111 E.S.
15	80	2,63	16	130	2,74			
16	82	2,52	17	130	3,32			
17	89	3,00	18	130	3,22			
18	90	3,93	19	130	2,82			
19	95	2,53	20	130	3,16			
20	98	2,95	21	135	2,46			
		σ=±0,378	22	136	3,40			
		Media=3,04±0,085 E.S.	23	136	3,80			
			24	137	2,55			
					σ=±0,514			
					Media = 3,16 ± 0,111 E.S			

variază între anumite limite, formînd treceri gradate de la o vîrstă la alta; în felul acesta ar fi posibil ca diferențele să fie mai atenuate și astfel rezultatul mediilor să nu indice scăderile datorite vîrstei. Totuși, comparînd rezultatul consumului de oxigen obținut la 2 vîrste corespunzătoare datelor extreme din tabelul nostru, de exemplu la șobolanii de 60 g Q_{O_2}—3,16 (media a 6 determinări) cu rezultatul obținut pentru șobolanii de 180—200 g Q_{O_2}—3,14 (media a 5 determinări), nu constatăm diferențe care să arate o scădere a respirației cauzate de maturația țesutului testicular.

Tabelul nr. 2

Respirația testiculului la șobolanii normali

Q_{O_2} mm³/mg țesut uscat/oră								
Mediu fosfat cu glucoză								
Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}	Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}	Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Q_{O_2}
1	58	2,75	1	100	4,32	1	140	3,75
2	58	3,68	2	100	3,94	2	140	4,36
3	60	3,96	3	102	3,79	3	142	4,18
4	68	2,60	4	107	2,00	4	147	4,70
5	70	3,75	5	110	3,22	5	150	3,80
6	76	4,00	6	112	4,88	6	155	4,38
7	78	2,74	7	120	3,55	7	155	3,37
8	78	2,57	8	120	3,91	8	170	3,92
9	79	2,49	9	122	3,28	9	170	2,93
10	80	3,03	10	125	3,46	10	185	3,80
11	80	2,70	11	127	4,35	11	185	3,66
12	80	3,20	12	130	3,34	12	187	3,64
13	82	2,64	13	130	3,56	13	195	3,65
14	89	3,99	14	130	4,74	14	200	3,36
15	90	3,51	15	130	2,84			$\sigma = \pm 0{,}466$
16	95	2,94	16	130	3,30	Media = 3,82 ± 0,125 E. S.		
		$\sigma = \pm 0{,}557$	17	135	2,64			
Media = 3,16 ± 0,139 E.S			18	136	4,20			
			19	136	3,93			
					$\sigma = \pm 0{,}712$			
			Media = 3,64 ± 0,164 E.S.					

Prin adăugarea de glucoză se observă o creștere a consumului de oxigen mai mică la șobolanii din primul lot și o creștere mult mai mare la cei din loturile II și III (tabelul nr. 2). Acest fapt, al creșterii Q_{O_2} prin adăugare de glucoză, rezultă și din schema lui Tepperman, prin compararea cu valorile respirației în mediul lipsit de glucoză, valori care urmează scăderile legate, după autor, de vîrsta animalului.

Schema rezultatelor noastre este însă diferită de cea dată de Tepperman, atît pentru mediul lipsit de glucoză, cît și pentru cel cu glucoză.

Tratamentul cu extract timic, aplicat șobolanilor timp de o lună în doza 0,5 cm³ extract timic pe zi, a dus la modificarea consumului de oxigen, atît în prezența cît și în absența glucozei, în felul următor.

Tabelul nr. 3

Acțiunea timusului asupra respirației testiculului la șobolani

Qo_2 mm^3/mg țesut uscat/oră

Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Acțiunea tratamentului cu extract timic: Mediu fosfat—glucoză: Martori	Mediu fosfat—glucoză: Timus	Mediu fosfat+glucoză: Martori	Mediu fosfat+glucoză: Țimus
1	58	3,62	2,73	3,68	2,75
2	68	3,11	3,37	—	3,96
3	68	3,04	3,14	3,75	2,60
4	70	3,00	4,40	—	3,00
5	75	2,76	3,03	3,20	2,70
6	80	2,63	3,63	2,64	2,74
7	82	2,52	4,12	3,99	2,57
8	98	3,00	2,60	2,94	3,00
9	95	2,56	3,93	—	2,50
10	98	2,95	3,35	—	2,70
		σ = ± 0,325	σ = ± 0,590	σ = ± 0,523	σ = ± 0,421
		Media = 2,91 ± 0,103 E.S.	3,43±0,187 E.S.	3,36±0,214 E.S.	2,85±0,133 E.S.
11	100	2,62	3,77	3,55	3,94
12	100	2,74	3,96	3,91	3,79
13	112	3,52	4,26	3,28	3,88
14	127	3,82	4,18	3,46	4,35
15	137	3,16	2,55	3,34	4,08
16	140	2,80	2,66	3,56	3,75
		σ = ± 0,477	σ = ± 0,762	σ = ± 0,212	σ = ± 0,203
		Media = 3,11 ± 0,195 E.S.	3,56±0,311 E.S.	3,51±0,086 E.S.	3,96±0,083 E.S.
17	150	3,62	2,80	4,36	3,80
18	155	3,70	2,85	4,18	4,38
19	155	3,36	3,07	4,70	4,37
20	170	2,90	3,50	4,10	3,92
21	200	2,98	2,67	3,60	3,36
22	200	3,16	3,00	3,64	3,75
23	200	3,12	2,82	4,65	3,98
24	200	3,20	2,94	σ = ± 0,438	σ = ± 0,357
25	210	3,34	3,07		
26	210	3,17	2,92		
		σ = ± 0,256	σ = ± 0,226		
		Media = 3,25±0,081 E.S.	2,96±0,072 E.S.	4,17±0,166 E.S.	3,79±0,134 E.S.
		Acțiunea atimiei experimentale			
1	80	2,63	3,74	3,20	4,56
2	85	2,80	3,50	3,64	3,83
3	85	3,00	3,74	3,99	4,76
4	100	2,66	2,46	3,55	4,35
5	110	2,95	3,28	3,91	3,88
6	110	2,62	2,92	3,86	4,49
7	120	3,16	3,11	3,96	3,60
		σ = ± 0,210	σ = ± 4,65	σ= ± 0,286	σ = ± 0,438
		Media = 2,83±0,080 E.S.	3,25±0,176 E.S.	3,73±0,108 E.S.	4,21±0,185 E.S.

Tabelul nr. 3 (urmare)

Acţiunea extractului timic in vitro

	Nr. anim.	Mediu fosfat—glucoză	Nr. anim.	Mediu fosfat+glucoză
Animale normale	14	Martori 2,98±0,084 E.S.	10	Martori 3,76±0,106 E.S.
	14	Timus 3,62±0,083 E.S.	10	Timus 4,57±0,166 E.S.
Animale tratate cu timus	16	Martori 3,25±0,086 E.S.	16	Martori 3,75±0,108 E.S.
	16	Timus 3,70±0,108 E.S.	16	Timus 4,32±0,123 E.S.
Animale cu atimie experimentală	16	Martori 3,27±0,118 E.S.	16	Martori 4,09±0,154 E.S.
	16	Timus 3,66±0,109 E.S.	16	Timus 3,96±0,136 E.S.

Sub acţiunea extractului timic, în mediul lipsit de glucoză, creşterea respiraţiei testiculului are loc numai la animale tinere, $Q_{O_2} = 3,43 \pm \pm 0,187$ E.S. faţă de 2,91 $\pm$ 0,103 E.S. la şobolanii din lotul I.

La şobolanii din lotul II, creşterile devin nesemnificative, iar la şobolanii din lotul III, media este mai mică la animalele tratate, faţă de media rezultatelor obţinute pentru martori ($2,96 < 3,25$).

În mediul cu glucoză, rezultatul acţiunii tratamentului cu extract timic arată o stimulare a respiraţiei numai la animalele în greutate de 100—140 g. Pentru loturile animalelor mai tinere, cît şi ale celor mai în vîrstă, nu se observă nici o creştere. Media rezultatelor celor 3 loturi, deci a animalelor cu o greutate variind între 60 şi 200 g, nu arată nici un fel de stimulare (3,68 pentru martori şi 3,49 pentru trataţi) (tabelul nr. 3).

Adăugarea *in vitro* a extractului timic, atît în absenţa cît şi în prezenţa glucozei, duce la o creştere a consumului de oxigen în testiculul provenind de la un animal normal.

In vitro, acţiunea extractului timic asupra testiculului provenind de la animalele tratate cu timus nu diferă de cea găsită pentru testiculul animalelor normale. Se observă o acţiune de stimulare, atît în mediul lipsit de glucoză, cît şi în cel cu glucoză.

Am căutat să provocăm o atimie experimentală cu ajutorul razelor X. Am obţinut numai în foarte puţine cazuri distrugerea aproape totală a timusului; la majoritatea animalelor modificările morfologice constatate au fost neînsemnate, totuşi şi la aceste animale am urmărit acţiunea extractului timic. Am găsit că la şobolanii cu acest grad de atimie provocată, respiraţia ţesutului testicular este crescută faţă de cea a şobolanilor martori de aceeaşi vîrstă, atît în mediul lipsit de glucoză, cît şi în mediul cu glucoză. Acest rezultat este asemănător cu cel obţinut la şobolanii de aceeaşi vîrstă trataţi cu extract timic.

Acţiunea *in vitro* a extractului timic asupra testiculului provenind de la animale cu atimie experimentală are loc în mediul lipsit de glucoză şi nu are loc în prezenţa glucozei.

Urmărind acţiunea unor doze mici de tiroxină, doze cu acţiune anabolică (10 γ pe zi timp de 20 de zile) am putut constata că sub acţiunea acestor doze, respiraţia testiculului rămîne neschimbată, atît în mediul lipsit de glucoză cît şi în prezenţa glucozei, faţă de respiraţia acestui ţesut la animalele netratate. Respiraţia ţesutului testicular, atît la animalele normale, cît şi la cele tratate, este mărită prin adăugarea de glucoză ca substrat în aceeaşi proporţie.

Adăugarea de extract timic *in vitro* testiculului provenind de la animale tratate cu tiroxină, stimulează respiraţia testiculului în mediul lipsit de glucoză, ca şi în cazul animalului normal. În prezenţa glucozei, nu se mai obţine însă această stimulare prin extract timic (tabelul nr. 4).

Rezultatul, împreună cu cel găsit pentru animalele cu atimie experimentală, pledează pentru existenţa unei corelaţii între timus, tiroidă şi gonade, precum şi pentru ipoteza pentru existenţa unei acţiuni a timusului asupra metabolismului glucidelor.

Tratamentul cu metiltiouracil administrat timp de 20 de zile, în doza de 10—20 mg, duce la modificarea răspunsului dat de ţesutul testicular la adăugarea de glucoză. În majoritatea cazurilor, mai ales la animalele tratate cu 20 mg, adăugarea de glucoză mediului nu duce la creşterea respiraţiei (tabelul nr. 4).

Am urmărit acest fapt, al lipsei de creştere a consumului de oxigen după adăugarea glucozei, constatat la animalele tratate cu metiltiouracil şi la animale tiroidectomizate, pentru a vedea dacă toxicitatea metiltiouracilului sau activitatea tiroidiană stau la baza acestui fenomen. Am lucrat cu iepuri normali şi tiroidectomizaţi. La iepurele normal, după adăugarea de glucoză, respiraţia testiculului este crescută. La iepurele tiroidectomizat, adăugarea glucozei nu creşte utilizarea acestui substrat.

Respiraţia testiculului.

La iepurele normal: Q_{O_2} = 0,34 — 0,44 în absenţa glucozei şi 6,64 — 0,70 în prezenţa glucozei.

La iepurele tiroidectomizat: Q_{O_2} = 0,34 — 0,40 în absenţa glucozei şi 0,32 — 0,46 în prezenţa glucozei.

Acest fenomen, al unei utilizări scăzute de glucoză, a fost semnalat şi pentru inima perfuzată a unor pisici tiroidectomizate.

Aşadar, folosirea glucozei ca substrat, în timpul respiraţiei ţesutului testicular, este legată de prezenţa tiroidei, lipsa acesteia sau inhibarea sa prin metiltiouracil, împiedicînd folosirea glucozei.

Adăugarea de extract timic *in vitro* ţesutului testicular al animalelor tratate cu metiltiouracil, are un efect stimulator asupra consumului de oxigen în mediu cu şi fără glucoză (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4

Acțiunea tiroidei asupra respirației testiculului la șobolani

Qo_2 mm³/mg țesut uscat/oră

Acțiunea tratamentului cu tiroxină

Nr. exp.	Greutatea animalului g	Mediu fosfat—glucoză		Mediu fosfat+glucoză	
		Martori	Tiroxină	Martori	Tiroxină
1	110	2,62	3,20	3,58	3,51
2	120	2,82	2,67	3,12	3,24
3	165	3,04	3,61	2,93	3,93
4	170	2,52	2,06	3,66	3,00
5	170	3,12	2,72	3,65	3,38
		$\sigma = \pm$ 0,259	$\sigma = \pm$ 0,602	$\sigma = \pm$ 0,339	$\sigma = \pm$ 0,345
	Media =	2,82±0,115 E.S.	2,85±0,269 E.S.	3,39±0,152 E.S.	3,41±0,155 E.S.

Acțiunea extractului timic *in vitro*

	Nr. anim.	Mediu fosfat—glucoză	Mediu fosfat+glucoză
La animale tratate cu tiroxină	6	Martori 2,85±0,269 E.S.	3,41±0,155 E.S.
	6	Timus 3,39±0,112 E.S.	3,38±0,104 E.S.
Animalele tratate cu metiltiouracil	12	Martori 3,19±0,090 E.S.	3,13±0,103 E.S.
	12	Timus 3,94±0,070 E.S.	3,71±0,078 E.S.

Acțiunea tratamentului cu metiltiouracil

Nr. exp.	Greutatea animalului (g)	Madiu fosfat—glucoză		Mediu fosfat+gucoză	
		Martori	M. T. U.	Martori	M. T. U.
		10 mg		10 mg	
1	120	3,71	3,56	3,55	3,70
2	120	3,04	2,42	3,91	2,24
3	125	3,34	2,96	3,46	2,88
4	133	2,74	3,14	3,34	3,15
5	140	3,62	2,97	3,30	2,79
6	170	2,10	2,10	2,93	2,93
7	180	3,20	2,86	3,66	3,04
		$\sigma = \pm$0,553	$\sigma = \pm$ 0,475	$\sigma = \pm$ 0,309	$\sigma = \pm$0,436
	Media =	3,10±0,209 E.S.	2,86±0,179 E.S.	3,45±0,117 E.S.	2,96±0,165 E.S.
1	190	3,62	3,64	3,93	3,16
2	200	3,50	3,86	3,78	3,88
3	190	3,36	3,41	4,12	2,94
4	190	3,16	3,78	4,06	3,28
5	195	3,34	2,94	3,95	2,98
6	200	3,17	3,53	3,64	3,58
		$\sigma = \pm$ 0,181	$\sigma = \pm$ 0,278	$\sigma = \pm$ 0,172	$\sigma = \pm$ 0,365
	Media =	3,36±0,074 E.S.	3,52±0,113 E.S.	3,91±0,070 E.S.	3,30±0,149 E.S.

Aşadar, extractul timic inactiv asupra respiraţiei testiculului în mediu glucozat, la animale tratate cu tiroxină, este activ la animale cu tiroida inhibată prin metiltiouracil.

Intr-o lucrare anterioară, am arătat că extractul timic este inactiv asupra muşchiului animalelor tratate cu metiltiouracil în mediu lipsit de glucoză, şi devine activ după adăugarea de glucoză mediului, acţiune inversă celei care are loc asupra testiculului la animalele tratate cu tiroxină în doză anabolică.

Avînd în vedere greutatea cu care ţesutul testicular, la animalele tratate cu metiltiouracil şi la cele tiroidectomizate, consumă glucoza adăugată mediului, precum şi faptul că metabolismul hidraţilor de carbon din glandele sexuale este legat de metabolismul fructozei, ni s-a părut interesant de a urmări respiraţia testiculului atît în prezenţa acestui hidrat de carbon, cît şi în prezenţa manozei. Am folosit fructoza şi manoza în aceeaşi concentraţie ca şi glucoza (0,2%). Creşterea respiraţiei, care are loc la ţesutul testicular al iepurelui normal după adăugarea de glucoză, este chiar mai activă după adăugarea de fructoză şi manoză. La iepurele tiroidectomizat, această creştere nu are loc cu nici una din hexozele folosite (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Acţiunea glucozei şi manozei asupra respiraţiei ţesutului testicular la iepurele normal şi tiroidectomizat

QO_2 mm³/mg ţesut umed/oră

Iepure normal: mediu fosfat	fără glucoză — 0,37 — 0,39
Iepure tiroidectomizat:	cu glucoză — 0,43 — 0,49
	cu fructoză — 0,49 — 0,53
	cu manoză — 0,49 — 0,52
	fără glucoză — p,33 — 0,36
	cu glucoză — 0,31 — 0,33
	cu fructoză — 0,34 — 0,35
	cu manoză — 0,33 — 0,34

Rezultatele noastre au fost prelucrate statistic. S-au calculat mediile aritmetice şi erorile standard ale mediilor, după formula:

$$E. S. = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{N}}; \quad = \pm \sqrt{\frac{\Sigma\alpha^2}{N-1}}$$

în care N este numărul experienţelor, iar $\Sigma\alpha^2$ suma pătratelor diferenţelor faţă de media aritmetică (2).

CONCLUZII

In urma experienţelor arătate în această lucrare, am putut stabili că:

1. Respiraţia testiculului nu variază cu vîrsta animalului în mediul lipsit de glucoză, după cum susţin unii autori.

2. Adăugarea de glucoză mediului face să crească respirația țesutului testicular. Această creștere este mai mare la animalele de 100—200 g, decît la animalele mai tinere.

3. Tratamentul cu extract timic duce la creșterea respirației țesutului testicular la animalele tinere, în absența glucozei mediului.

4. Acțiunea extractului timic *in vitro* se traduce printr-o creștere a consumului de oxigen, atît în mediul lipsit de glucoză, cît și în mediul glucozat.

5. Tratamentul cu tiroxină în doze anabolice inhibă acțiunea extractului timic în prezența glucozei.

6. Tratamentul cu metiltiouracil și tiroidectomia scad posibilitatea țesutului testicular de a utiliza glucoza, fructoza și manoza.

Stabilirea acestor fapte experimentale arată posibilitatea existenței unei corelații între timus, tiroidă și gonade, legată de acțiunea asupra metabolismului glucidelor, și ne va permite în viitor să continuăm studiul acestei corelații, în legătură cu acțiunea de coordonare și de reglare a sistemului nervos.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЕМЕННИКАХ ЖИВОТНЫХ В СВЯЗИ С ВОЗРАСТНЫМИ РАЗЛИЧИЯМИ И ГОРМОНАЛЬНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

РЕЗЮМЕ

Окислительные процессы тестикулярной ткани в связи с воздействием различных факторов очень мало известны.

В этой работе автор исследовал окислительные процессы указанной ткани под влиянием возрастных факторов, окружающей среды и гормонотерапии.

По мнению некоторых авторов, окислительные процессы в семенниках обратно пропорциональны возрасту животного, независимо от глюкозного субстрата. Результаты, полученные автором, не подтверждают эту гипотезу. Добавление глюкозы ведет к явному повышению дыхания тестикулярных тканей.

Лечение экстрактом вилочковой железы приводит в среде, с наличием или отсутствием глюкозы, к повышению окислительных процессов семенников.

Лечение малыми дозами тироксина, обладающего анаболическим эффектом, не изменяет дыхание семенников.

В отсутствии глюкозы добавление экстракта вилочковой железы к тестикулярной ткани животных, подвергавшихся лечению тироксином, приводит к усилению окислительных процессов указанной ткани.

Лечение метилтиоурацилом или удаление щитовидиой железы снижают возможности усвоения тестикулярной тканью глюкозы, фруктозы и манозы.

Результаты, иолучеиные автором, позволяют доказать возможность наличия корреляции между вилочковой железой, щитовидной железой и половыми железами, что зависит от степени используемости глюкозы.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУИКОВ

Рис. 1. — Окислительные процессы в семенниках крысы в связи с возрастом животного іпо Тепперману).

Рис. 2. — Окислительные процессы семенников крысы в связи с возрастом животного.

LA RESPIRATION DU TISSU TESTICULAIRE DES ANIMAUX EN RAISON DE L'ÂGE ET DU TRAITEMENT HORMONAL

RÉSUMÉ

La respiration du tissu testiculaire sous l'influence des différents facteurs est assez peu connue.

Dans ce travail, l'auteur a étudié la respiration de ce tissu, sous l'influence des facteurs âge et milieu ambiant, ainsi que sous l'influence de certains traitements hormonaux.

Selon certains auteurs, la respiration du tissu testiculaire serait inversement proportionelle à l'âge des animaux et l'effet du substratum de glucose, indifférent. Les résultats que l'auteur a obtenus ne confirment pas cette hypothèse. L'addition de glucose détermine une intensification manifeste de la respiration du tissu testiculaire.

Le traitement avec de faibles doses de thyroxine — qui a un effet anabolique — ne modifie pas la respiration du testicule.

En l'absence du glucose, l'addition d'extrait de thymus au tissu testiculaire des animaux traités à la thyroxine intensifie la respiration de ce tissu.

Le traitement au méthylthiouracile aussi bien que la thyroïdectomie réduisent les possibilités du tissu testiculaire d'utiliser le glucose, le fructose, le mannose.

Les résultats obtenus ont permis à l'auteur de démontrer la possibilité d'une corrélation entre le thymus, la thyroïde et les gonades, qui dépend de l'influence exercée par l'emploi du glucose.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — La respiration du tissu testiculaire du Rat, en raison de l'âge de l'animal (d'après Tepperman).

Fig. 2. — La respiration du tissu testiculaire du Rat, en raison de l'âge de l'animal.

BIBLIOGRAFIE

1. Ambruș G., Biochem. Z., 1929, vol. 205, p. 194.
2. Iakovlev K. P. *Matematiceskaia obrabotka rezultatov izmerenii,* Moscova, Medghiz, 1950.
3. Medvedeva N. B., *Experimentalnaia Endokrinologhia,* Moscova, Medghiz, 1949.
4. Parhon C. I. și Apostol N., Stud. cercet. endocr. 1952, t. III, nr. 1—2, p. 96.
5. Schuler W., Helvet. chim. Acta, 1944, vol. 27, p. 1796.
6. Tepperman J., Tepperman H. M. a. Herman J. Dich, Endocrinology, 1949, vol. 45, nr. 5, p. 491.
7. Warburg Otto, *Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs,* Paris, 1928.

DEOSEBIRILE INSUFICIENȚELOR MONO- ȘI BIGLANDULARE ÎN RAPORT CU SEXUL *

Cercetările noastre experimentale privind biologia vîrstelor au fost îndreptate în două direcții : întinderea, deci prelungirea vieții și îmbătrînirea precoce și consecința ei, scurtarea filmului vital.

În aceste din urmă experiențe, printre altele, am urmărit în ce măsură insuficiența glandulară provocată prin ablația uneia sau mai multor glande endocrine, poate influența durata vieții animalelor și ce modificări produc în comportamentul lor, urmînd ca ulterior să cercetăm modificările histo-funcționale ale diverselor organe și țesuturi.

Observațiile s-au făcut pe 60 de șobolani impuberi, între 30—50 g, de ambele sexe. Aceștia au fost grupați în 3 loturi. În fiecare lot, 10 animale au fost operate și 10 animale de aceeași vîrstă au fost păstrate ca martore. În primul lot, animalele au fost gonadectomizate, în al doilea, etiroidate și în al treilea, etiroidate și gonadectomizate. Animalele din primul și al treilea lot au fost observate timp de 5 luni, cele din lotul al doilea numai două luni, fiind puse în experimentare mai tîrziu.

Reamintim că în fiecare lot a fost un număr egal de masculi și femele, or, prima observație a noastră se referă îndeosebi la diferențele de reacție a animalelor după sex.

Astfel, în primul lot al animalelor gonadectomizate, șobolanii au avut o greutate inițială în medie de 30 g. După primele două luni de la operație, masculii au crescut în greutate, în medie cu 145% față de greutatea inițială, iar după 5 luni cu 265%, lungimea animalelor crescînd proporțional cu greutatea lor. Masculii martori au crescut în primele 2 luni cu 127%, iar după 5 luni cu 236%. Femelele gonadectomizate, din contra, au crescut mai puțin în greutate, comparativ cu martorele, astfel după 2 luni de la operație femelele au crescut în medie cu 100% față de greutatea inițială, iar după 5 luni cu 202%, pe cînd martorele au crescut respectiv cu 114% și 216%. Se poate deci conchide că

* În colaborare cu Marcela Pitiș și Al. Botez. Notă prezentată în ședința din 16 noiembrie 1949. Publicată în Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria ; șt. med., 1950, t. II, nr. 1, p. 55.



Fig. 1. — Şobolani masculi. Stînga: martor. Dreapta: gonadectomizat.

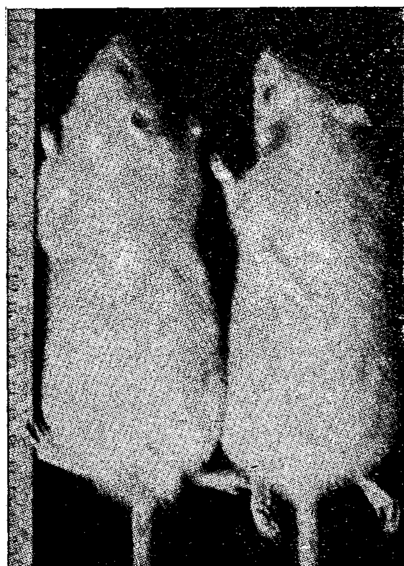


Fig. 2. — Şobolani femele. Stînga: martor. Dreapta: gonadectomizat.



Fig. 3. — Şobolani masculi. Stînga: martor. Dreapta: etiroidat.



Fig. 4. — Şobolani femele. Stînga: martor. Dreapta: etiroidat.

gonadectomia la mascul duce la o moderată exagerare a creşterii faţă de martor, pe cînd la femele se observă, din contră, o uşoară încetinire a ei.

În lotul al doilea al animalelor tiroidectomizate (paratiroidele fiind lăsate pe loc), greutatea iniţială a animalelor a fost de aproximativ 40 g. Aceste animale au fost observate numai timp de 2 luni. Masculii etiroidaţi au crescut în greutate în acest timp cu 47% faţă de greutatea



Fig. 5. — Şobolani masculi. Stînga: martor. Dreapta: etiroidat şi gonadectomizat.



Fig. 6. — Şobolani femele. Stînga: martor. Dreapta: etiroidat şi gonadectomizat.

iniţială, pe cînd martorii, cu 95%. Femelele etiroidate, în acelaşi interval de timp, au crescut cu 71% pe cînd martorele, cu 102%. Inhibiţia creşterii observate de obicei după tiroidectomie este deci mult mai pronunţată la masculi faţă de femele.

În sfîrşit, în ultimul lot al animalelor gonadectomizate şi etiroidate în acelaşi timp, greutatea iniţială a animalelor a fost între 50 şi 60 g. La acest lot s-a observat cea mai importantă oprire în creştere. Masculii, după 2 luni de la operaţie, au crescut numai cu 31% şi aceasta a fost greutatea maximă atinsă, după acest interval animalele scăzînd în greutate astfel că după 5 luni de tratament, greutatea lor întrecea numai cu 11% greutatea iniţială. Martorii, în acelaşi timp, au crescut cu 99% după 2 luni şi cu 127% după 5 luni. La femele deosebirea a fost mai puţin marcată; după 2 luni de la operaţie greutatea animalelor a crescut cu 46% iar după 5 luni cu 77%, pe cînd la martore a fost de 75% după primele 2 luni şi de 102% după următoarele. Şi în acest lot ca şi în cel

precedent, dezvoltarea femelelor a fost mai puţin influenţată chiar în această insuficienţă biglandulară, pe cînd la masculi gonadectomia a cauzat, din contră, o exagerare a întîrzierii în dezvoltare produsă de tiroidectomie.

Aceste reacţii deosebite ale animalelor după sex au fost observate de Şt.-M. Milcu şi M. Pitiş, după tratamentul cu epifizhormon ca şi după foliculină. Aceiaşi autori au găsit de asemenea deosebiri morfologice în paratiroidele de şobolani după sex.

Dacă la animalele gonadectomizate, masculii au crescut mai mult în lungime şi greutate, explicaţia ar fi desigur o acţiune inhibitorie mai netă a hormonilor androgeni asupra cartilajelor de creştere, decît aceea a hormonilor estrogeni. Etiroidarea însă arată din contra la masculi o întîrziere mai accentuată în dezvoltare decît la femele, tiroida apărînd în acest caz mai necesară masculului decît femelei. Este posibil, pe de altă parte, ca o altă modificare a echilibrului endocrin să supleeze funcţia tiroidiană la femele şi poate ne-am fi putut gîndi la ovar, acţiunea morfogenetică a hormonilor secretaţi de această glandă putînd eventual îndeplini în parte această funcţie, dacă aceleaşi observaţii nu le-am fi avut şi la femelele etiroidate şi gonadectomizate. La aceste din urmă animale diferenţele de creştere au fost relativ mici faţă de femelele numai etiroidate, spre deosebire de masculi unde castrarea a dus la o accentuare a întîrzierii în dezvoltare. Aceasta duce la concluzia : prezenţa hormonilor feminini este indiferentă acţiunii etiroidării asupra dezvoltării şobolanului, pe cînd hormonii masculini sînt necesari, oprirea în dezvoltare fiind mai accentuată la animale castrate.

Pe de altă parte, acţiunea deosebită, chiar în absenţa gonadelor, adică în absenţa sexualizării hormonale, ridică ipoteza unei sensibilizări a zigoţilor, sensibilizarea sexului feminin la absenţa hormonilor tiroidieni fiind mai mică decît a sexului masculin şi desigur acelaşi lucru se poate spune şi despre hormonii sexuali, sexul masculin fiind mai sensibil în acelaşi timp la absenţa hormonilor sexuali respectivi decît sexul feminin.

Aceste cercetări privind reacţiile diferite după sex în diverse insuficienţe mono- şi biglandulare, trebuie de sigur continuate pe o scară mai întinsă.

Aceste diferenţe ar duce poate la alte interpretări ale sindroamelor endocrine şi ar sugera aplicări terapeutice deosebite.

РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ МОНО- И БИГЛАНДУЛЯРНЫМИ НЕДОСТАТОЧНОСТЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

РЕЗЮМЕ

При исследованиях возрастной биологии авторы отметили эффекты моно- и бигландулярных недостаточностей, полученных посредством удаления различных эндокринных желез у 60 неполовозрелых крыс обоего пола. Животные были разбиты на 3 группы : одни подверглись удалению

половых желез, другие — щитовидных желез, а в последней группе производились оба вмешательства.

За исключением тиреоидэктомированных животных, все остальные в течение 5 месяцев находились под наблюдением.

Вначале отмечались реактивные различия, в зависимости от пола животных. Так, например, кастрированные самцы росли в длину и прибавлялись в весе больше, чем контрольные животные того же возраста, в то время как у самок наоборот, отмечалось незначительное замедление роста. У самцов с удаленной щитовидной железой отмечалось значительное замедление роста, более выраженное у тиреоидэктомированных, чем гонадэктомированных самцов. Тиреоидэктомия вызывала у самок менее выраженное отставание в росте. Точно также у самок не наблюдалось статистически достоверных различий между интактными группами, с одной стороны, и тиреоидэктомированными или кастрированными в одно и то же время самок, с другой стороны.

Авторы пришли к заключению, что вышеуказанное различие, связанное с полом, не обусловливается исключительно гормональной сексуальной дифференцировкой, так как те же феномены наблюдаются и у кастрированных животных, и что, следовательно, нужно учитывать также сексуальную дифференцировку Зигота.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Крысы-самцы. Слева — контрольное животное. Справа — гонадэктомированное животное.

Рис. 2. — Крысы-самки. Слева — контрольное животное. Справа — гонадэктомированное животное.

Рис. 3. — Крысы-самцы. Слева — контрольное животное. Справа — тиреоидэктомированное животное.

Рис. 4. — Крысы-самки. Слева — контрольное животное. Справа — тиреоидэктомированное животное.

Рис. 5. — Крысы-самцы. Слева — контрольное животное. Справа — тиреоидэктомированное и гонадэктомированное животное.

Рис. 6. — Крысы-самки. Слева — контрольное животное. Справа — тиреоидэктомированное и гонадэктомированное животное.

LES DIFFÉRENCES DES INSUFFISANCES MONO- ET BIGLANDULAIRES EN RAISON DU SEXE

RÉSUMÉ

Au cours de leurs recherches portant sur la biologie des âges, les auteurs ont remarqué les effets des insuffisances mono- et biglandulaires, obtenues par ablation de différentes glandes endocrines, sur 60 rats impubères des deux sexes. Les animaux ont été répartis en 3 lots : les uns ont été gonadectomisés, les autres, thyroïdectomisés, et les derniers ont subi les deux interventions.

A l'exception des animaux thyroïdectomisés, tous les autres ont été tenus en observation 5 mois durant.

Au début, on a remarqué une différence de réaction, en rapport avec le sexe des animaux. C'est ainsi que les mâles châtrés se sont développés, comme taille et comme poids, beaucoup plus que les témoins du même âge, alors que les femelles ont souffert un léger retard de croissance. Les mâles thyréoprives ont accusé un arrêt marqué de leur développement, arrêt qui a été encore plus important chez les mâles thyroïdectomisés et gonadectomisés. La thyroïdectomie des femelles a entraîné un retard moins marqué de la croissance. Les animaux de ce sexe n'ont pas non plus accusé de différences notables entre ce groupe et celui des femelles thyroïdectomisées et châtrées en même temps.

Les auteurs en ont conclu que ces différences, en raison du sexe, ne seraient pas dues uniquement à la différenciation sexuelle hormonale, étant donné qu'elles ont été remarquées chez les animaux châtrés aussi, et qu'il faut également faire entrer en ligne de compte la différenciation sexuelle du zygote.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Rats mâles. A gauche: témoin; à droite: gonadectomisé.
Fig. 2. — Rats femelles. A gauche: témoin; à droite: gonadectomisée.
Fig. 3. — Rats mâles. A gauche: témoin; à droite: thyroïdectomisé.
Fig. 4. — Rats femelles. A gauche: témoin; à droite: thyroïdectomisée.
Fig. 5. — Rats mâles. A gauche: témoin; à droite: thyroïdectomisé et gonadectomisé.
Fig. 6. — Rats femelles. A gauche: témoin; à droite: thyroïdectomisée et gonadectomisée.

BIBLIOGRAFIA LUCRĂRILOR DE ENDOCRINOLOGIE ALE ACADEMICIANULUI C. I. PARHON

(hipofiză, epifiză, suprarenale, pancreas, ovar, testicul) *)

HIPOFIZA

Cîteva cuvinte asupra nutriției generale în acromegalie. Comunicare la adunarea generală a medicilor Eforiei. Ședința din 23 decembrie 1902.

Contribuții la studiul acromegaliei. (În colaborare cu M. Goldștein). Spitalul (București), 1903, nr. 6, p. 217.

Contribuții la studiul schimburilor nutritive în acromegalie. Lucrare prezentată în vederea examenului de docență (București), 1903.

Sur un cas de gigantisme précoce avec polysarcie excessive. (În colaborare cu J. Zalplachta). Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1907, nr. 1.

Cercetări experimentale pentru elucidarea patogeniei acromegaliei. II—IV. (În colaborare cu M. Goldștein). Spitalul (București), 1910, nr. 4.

Endocrinologia din punct de vedere ginecologic și pediologic. III. *Hipofiza și epifiza.* Revista de obstetrică, ginecologie și puericultură (București), 1922, nr. 2, p. 100.

Obésité familiale (frère et sœur) datant depuis la première enfance. (În colaborare cu Leon Ballif). Bull. Assoc. psychiat. roum. (Iași), 1922, nr. 1—2, p. 13.

Sur un cas de gigantisme avec gueule de loup. (In colaborare cu I. Tănăsescu). Bull. mém. Soc. neurol., psychiatr., psychol. (Iași), 1922, p. 62.

Étude anatomo-clinique d'un cas de diabète insipide post-encéphalitique. (În colaborare cu L. Ballif și M. Mîrza). Bull. Assoc. psychiatr. roum. (Jași), 1924, p. 38.

Études anatomo-cliniques sur un cas de virilisme pilaire. (În colaborare cu L. Ballif și Z. Caraman). Rev. franc. Endocr., 1925, t. III, nr. 3.

Sur un cas de vitiligo chez un individu acromégaloïde. (În colaborare cu E. Savini). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1925, t. II, nr. 1, p. 36.

Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de quelques organes, chez les animaux traités par des injections d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse. (In colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 889.

Tumeur ganglio-neuromateuse et neuroblastomateuse de la région tubérienne. Obésité, diabète sucré. (În colaborare cu C. Bacaloglu). Bull. Sect. sci. Acad. Roum. (București), 1926, t. X, nr. 4—5, p. 125.

---

*) Lucrările de neurologie, psihiatrie, endocrinologie generală, glandele: tiroidă, paratiroidă și timus se găsesc în bibliografiile din volumele I, II și III.

Acromégalie infantile familiale. (În colaborare cu M. Briese). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psycholog., endocr., 1927, p. 183.
Sur un cas d'infantilisme hypophysaire. Aperçu général sur les ilikidystrophies. (În colaborare cu E. Cernăuţeanu — Ornştein). Rev. franc. Endocr., 1927, t. V, nr. 2.
Syndrome adiposo-génital. Vergetures multiples. Cyanose très accentuée des membres et pilosité chez une jeune fille de 17 ans. (În colaborare cu M. Briese). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1927, nr. 1.
Un caz de manie acută cu gigantism. Mişcarea med. rom. (Craiova), 1928, nr. 1—3, p. 113.
Microcéphalie familiale, acromicrie et syndrome adipeux-génital. (În colaborare cu L. Ballif şi Lavrenenco). Rev. franc. Endocr., 1929, nr. 4.
Nanisme et acromicrie hypophysaire avec syndrome schizophrénique. (În colaborare cu Tania Cahane). Bull. Soc. morphologie, 1929, nr. 3.
Un caz de acromegalie. (În colaborare cu L. Ballif şi Zoe Caraman). Mişcarea med. rom. (Craiova), 1930, nr. 6—7, p. 21.
Sur les cellules mélanophores du lobe intermediaire et les cellules lypoïdophores du lobe postérieur de l'hypophyse du rat gris. (În colaborare cu Zoe Caraman). C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIII, p. 283.
Un caz de acromegalie. (În colaborare cu Zoe Caraman şi L. Ballif). Rev. şt. med. (Bucureşti), 1930, nr. 4, p. 461.
Recherches sur l'action du serum d'acromégalie sur la croissance des jeunes animaux. (În colaborare cu L. Ballif şi A. Ştirbu). C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 227.
Syndrome pluriglandulaire ou neuropluriglandulaire (diabète insipide, hyperthyroïdie avec cachexie hypophysaire possible et abaissement considérable de la valeur globulaire). Action salutaire de la thérapeutique. Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1930, t. X, nr. 1, p. 41.
Cîteva cercetări experimentale referitoare la acţiunea unor preparate de lob anterior de hipofiză asupra morfologiei ovarelor. (În colaborare cu I. Ornştein). Revista de obstetrică, ginecologie şi puericultură (Bucureşti), 1931, t. X, nr. 2—3, p. 71.
Nanisme acromicrique, obésité, polyurie et atrophie optique en rapport avec une tumeur osseuse de la région pituitaire. (În colaborare cu Maria Briese). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1931, nr. 3, p. 66.
Un nouveau syndrome hyperhypophysaire. Le nanisme hyperhypophysaire. Bull. Soc. roum. néurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1931, nr. 3, p. 63.
Phénomènes d'inversion sexuelle ou d'intersexualité psychique et somatique, en rapport avec des altérations de la région infundibulo-hypophysaire. Ann. méd. psychol., 1931, nr. 1.
Syndrome anurique chez une malade acromicrique et pellagreuse. (În colaborare cu Popa Radu şi A. Blinov). Bull. Soc. roum. nèurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 29 ianuarie, 1932.
Acromégalie à évolution rapide avec sécrétion lactée prolongée après la période de lactation. (În colaborare cu L. Ballif şi Zoe Caraman). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1932, nr. 5, p. 91.
Cercetări histologice asupra cîtorva glande la animalele tratate cu hormon hipofizar genito-stimulant. (În colaborare cu I. Ornştein). Al XXI-lea Congres al Societăţii romîne de neurologie, psihologie, psihiatrie şi endocrinologie (Bucureşti), oct. 1932, p. 9.
Cercetări histologice şi histopatologice asupra hipofizei. (În colaborare cu Maria Ştefănescu-Dragomireanu). Al XII-lea Congres al Societăţii romîne de neurologie, psihologie, psihiatrie şi endocrinologie (Bucureşti), oct. 1932, p. 8.
Diabet insipid cu alteraţiuni ale oaselor craniului. (În colaborare cu E. şi M. Derevici). Societatea romînă de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie (Iaşi), şedinţa din 22 noiembrie 1932.

Sur un cas de diabète insipide avec cachexie hypophysaire, sénilisme, atrophie des organes génitaux et convulsion de type épileptique. (In colaborare cu Gh. Marinescu). Rev. franc. Endocr., 1932, nr. 2.

Tratamentul distrofiei adipozo-genitale. Al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie (București), 1932, p. 8.

Virilisme, obésité, troubles menstruels et hoquet. (În colaborare cu M. Briese). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psycholog., endocr. (Iași), 1932.

Sur un cas d'infantilisme de nature hypophysaire. (În colaborare cu H. Vasilescu). Noua rev. med. (București), 1933, nr. 11, p. 3.

Le syndrome hyperhydropexique (hyperrétro-hypophysaire). Bull. mém. Soc. méd. Hôp., 1933, nr. 10, p. 768. Mișcarea med. rom. (Craiova), 1933, nr. 5, p. 410.

Un cas d'acromicrie. (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1934, nr. 1, p. 27.

L'hormone tyréotrope peut-elle être employée en clinique? (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1935, nr. 4, p. 206.

L'hypophyse. Syndrome hypophysaire. Hormones et corrélations de cet organe. Pathologie générale. Physiologie et biologie de l'hypophyse. Bull. mém. Sect. endocr. Soc. roum. néurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1935, nr. 4, p. 119.

Acromégalie apparue à la suite de l'irradiation utéro-ovarienne. Réapparition de la menstruation à la suite de la radiothérapie de l'hypophyse et du traitement folliculinique chez une acromégale âgée de 52 ans. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 5, p. 186.

Acromégalo-gigantisme à début prépubéral. Absence totale de la menstruation. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 6, p. 248.

Acromégalo-gigantisme avec aménorrhée. (În colaborare cu Șt.-Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 345.

Altérations hypophysaire et ichtyoses. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 4, p. 170.

Degenerescența coloidă a lobului epitelial al hipofizei la un cocoș bătrîn. (În colaborare cu Tatiana Cahane). Mișcarea med. rom. (Craiova), 1936, nr. 11, p. 710.

Diminution de la diurèse et augmentation de la densité de l'urine dans un cas de diabète insipide à la suite des injections de lipoïdes orchitiques. (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 4, p. 174.

Recherches sur l'antagonisme intermédine-adrénaline et sur les rapports de ces substances ou des substances qui dilatent les mélanophores, avec les glandes génitales et la glande thyroïde. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 1, p. 56.

Recherches sur la présence d'intermédine dans les tissus et les humeurs. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 1, p. 66.

Tumeur hypophysaire, infantilisme, cachexie hypophysaire. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mem. Sect. endocr., Soc. roum. néurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1936, nr. 4, p. 155.

Acromégalie et hypersomnie. (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. néurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), april. 1937, nr. 4, p. 82.

Action de la poudre rétro-hypophysaire par voie nasale dans l'obstétrique. Considérations théoriques. Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1937, nr. 3, p. 51.

Diabète insipide chez une malade de type acromégaloïde et chez une autre acromicrique. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. Roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 3, p. 26.

Troubles de la parole à caractère spastique chez un enfant adipeux et atteint de puberté précoce. Leur rapport vraisemblable avec une encéphalite infantile. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug). Noua rev. med. (Bucureşti), 1937, nr. 7—8.

Infantilisme, nanisme (ou microsomie) et polyurie par insuffisance hypophysaire chez une fillette de 15 ans. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 1, p. 10.

La poudre de rétro-hypophyse en obstétrique. (În colaborare cu L. Nissim, Grégoire Davidesco şi Em. Athanasiu-Vergu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 3, p. 53.

Sur un cas de nanisme hyperhypophysaire. (În colaborare cu Şt.-M. Milcou şi Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 5, p. 98.

Acromégalo-gigantisme sans augmentation de la selle turcique. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 3, p. 54.

Sur un cas de diabète avec nanisme et acromicrie. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi D. Orbeşteanu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 1, p. 9.

Un cas d'acromégalie avec la participation de plusieurs hormones organotropes antéro-hypophysaires. (În colaborare cu Al. Crăiniceanu). Bull. mém. Soc. endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 1, p. 18.

Tumeur hypophysaire chez un vieux rat châtré ayant servi aux titrations de la folliculine urinaire et ayant reçu ensuite des injections répétées de folliculine. Tumeur abdominale avec métastases multiples chez un autre animal dans les mêmes conditions. (În colaborare cu Marcela Pitiş). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 10, p. 391.

Virilisme pilaire et psoriasis. (În colaborare cu Al. Bakk), Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 7, p. 347.

Association d'acromégalie et diabète sucré. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug). Rev. şt. med. (Bucureşti), 1940, nr. 9, p. 704.

Sur les variations de la taille et du rapport staturo-pondéral dans les cas d'obésité infantile. Bull. mém. Soc. roum. endocr. (Bucureşti), 1941, p. 151.

Contribution à l'étude séméiologique des malades atteints d'obésité infantile. Acta endocrinologica (Bucureşti), 1942, p. 23.

Contribuţii la studiul etiologiei, patogeniei, diagnosticului şi prognosticului obezităţii infantile. Acta endocrinologica (Bucureşti), 1942, nr. 3, p. 133.

Tratamentul distrofiei adipozo-genitale constituţionale şi al obezităţii infantile în general. Acta endocrinologica (Bucureşti), 1942, nr. 4, p. 337.

Diabet insipid cu caşexie hipofizară. (În colaborare cu L. Coppelman). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1944, nr. 3, p. 85.

Diabète insipide et cachexie hypophyséoprive. Action de la substance antidiurétique. (În colaborare cu L. Coppelman). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1944, nr. 3, p. 69.

Recherches sur l'endocrinologie de la vie embryonnaire et fœtale, sur la structure de l'hypophyse pendant ces phases du développement. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu). Bull. Sect. sci. Acad. Roum. (Bucureşti), 1944, t. XXVI, nr. 5.

Sur un cas de maladie Cushing, associée à l'infiltration œdémateuse des tissus. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi L. Coppelman). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1944, nr. 3, p. 50.

Sindrom Lawrence-Moon-Biedl. (În colaborare cu L. Coppelman şi D. Belloiu). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1946, nr. 2, p. 87.

Syndrome de Bardet-Moon-Lawrence-Biedl: Rétinite pigmentaire de variété atypique. Héméralopie. Syndactilie. Adiposité régionale, atrophie des organes génitaux. Retard du développement mental. (În colaborare cu L. Coppelman şi D. Belloiu). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1946, nr. 4, p. 137.

Considérations sur deux cas d'obésité hypophysaire héréditaire et familiale avec répartition uniforme de la graisse et troubles psychiques. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu). Acad. R.P.R., Bull. Sect. sci. (Bucureşti), 1948, t. XXX, nr. 8.

Acţiunea hidropexică a extractelor de hipofiză posterioară asupra ţesuturilor vegetale. (În colaborare cu Al. Lungu). Bul. şt. Acad. R.P.R., B. Şt. med., 1949, t. I, nr. 9, p. 785.

Consideraţii asupra a două cazuri de obezitate hipofizară ereditară şi familială cu repartiţia uniformă a grăsimii şi tulburări psihice. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi L. Coppelman). Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1947—1948, nr. 30, p. 499.

Asupra tratamentului prin radioterapie hipofizară într-un caz de nefroză lipoidică la un bolnav hiperhipofizar. (În colaborare cu V. Stănescu şi E. Tripşa). Rev. şt. med., 1953, nr. 5—6, p. 66.

Consideraţii asupra a 65 cazuri de sindrom adipozo-genital. (În colaborare cu M. Pitiş şi alţii). Bul. şt. Acad. R.P.R., Secţ. şt. med., 1954, t. VI, nr. 2, p. 171.

Asupra unui caz de sindrom Cushing tratat cu radioterapie hipofizară. (În colaborare cu V. Ştefănescu, M. Bălăceanu şi T. Roxin). Stud. cercet. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 285.

Modificarea eliminării iodului radioactiv (I^{131}) după administrarea de extracte totale retrohipofizare. (În colaborare cu M. Stan, Şt. Petrescu şi Al. Bojinescu). Stud. cercet. endocr., 1956, t. VII, nr. 1, p. 43.

Acţiunea prolactinei asupra structurii guşii şi ovarului la porumbel. (În colaborare cu A. Babeş şi I. Petrea). Com. Acad. R.P.R., 1956, t. VI, nr. 7, p. 949.

Acţiunea prolactinei asupra glandei mamare şi a ţesutului grăsos la cobai. (În colaborare cu A. Babeş şi I. Petrea) Com. Acad. R.P.R., 1956, t. VI, nr. 8, p. 1015.

EPIFIZA

Macrogénitalisme et hypothyroïdie. (În colaborare cu I. Ornstein). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8, p. 338.

Recherches expérimentales sur le syndrome hyperépiphysaire. (În colaborare cu G. Werner). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 2, p. 33.

L'action inhibitrice de l'extrait épiphysaire sur la fécondité des rats. (În colaborare cu Al. Crăiniceanu şi Louis Coppelman). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr. (Bucureşti), 1938, nr. 9, p. 551.

Calcification de l'épiphyse et macropénis. Dissociation relative du développement des caractères sexuels secondaires. (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr. endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 6, p. 176.

L'Épiphyse au point de vue endocrinologique. Bull. Sect. endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 7, p. 58.

L'Épiphyse au point de vue endocrinologique. Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1938, p. 349.

Puberté précoce chez un enfant de 9 ans. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi D. Orbeşteanu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 2, p. 41.

Recherches sur l'action de l'extrait épiphysaire sur le glycogène hépatique. (În colaborare cu G. Werner și M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1938, nr. 9, p. 555.
Modifications biochimiques après la cauterisation de l'épiphyse chez les oiseaux. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr.. Soc. roum. neurol, psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 6, p. 165.
Recherches sur le glycogène musculaire après l'injection d'extrait épiphysaire. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 7, p. 377.
Sur la colestérolémie des oiseaux ayant subi la cautérisation de l'épiphyse. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum, neurol., psychol., psychiatr., endocr., (București), 1939, nr. 7, p. 374.
Augmentation pondérale sous l'influence d'un extrait épiphysaire (L'épiphyse-hormone). (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 5, p. 182.
Recherches sur la hydratation et le phosphore des muscles après l'administration d'extrait épiphysaire. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr.. Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 2, p. 29.
Recherches sur le glycogène hépatique chez les oiseaux, après la cautérisation de l'épiphyse. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 4, p. 96.
Recherches sur le phosphore sanguin chez les oiseaux après la cautérisation de l'épiphyse. (În colaborare cu M. Cahane) Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr. endocr. (București), 1940, nr. 5, p. 147.
Sur un cas de macrogénitosomie précoce avec tératomie épiphysaire. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 4, p. 84.
Recherches expérimentales sur l'action d'un extrait épiphysaire chez les vieux rats. Relations de l'épiphyse avec la durée de la vie. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Acad. Roum. Bull. Sect. sci. (București), 1944, t. XXVI, nr. 5.
Sur les corrélations épiphyso-surrénales. (În colaboare cu Șt.-M. Milcu și M. Pitiș). Acta endocrinologica (București), 1944, nr. 1, p. 3.
Exercită extrasul epifizar o influență inhibitoare asupra dezvoltării penajului definitiv la păsări? Acta endocrinologica (București), 1945, nr. 3, p. 136.
Puberté précoce avec cryptorchidie. (În colaborare cu I. Simian). Acta endocrinologica (București), 1945, nr. 4, p. 201.
Sur le syndrome hyperépiphysaire. (În colaborare cu M. Pitiș). Acta endocrinologica (București), 1947, nr. 3, p. 47.
Rolul epifizei în fenomenele metabolice. Medicina rom., 1948, t. 3. nr. 1, p. 3.
Acțiunea extractului epifizar asupra conținutului unor organe în apă și substanțe minerale (K, Ca, P). (În colaborare cu Isabella Potop, V. Boeru, E. Rădulescu și R. Frucht). Analele Acad. R.P.R., Seria șt. med. (București), 1950, t. II.
Contribuții la studiul anepifizei experimentale. (În colaborare cu Marcela Pitiș, V. Stănescu, și V. Ionescu). Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, nr. 7, p. 739.
Acțiunea extractului epifizar asupra conținutului unor glande endocrine și organe, în apă și substanțe minerale, la cobai de două vîrste diferite. (În colaborare cu I. Potop, R. Frucht, E. Rădulescu). Bul. șt. Acad. R.P.R., Secția șt. med., 1951, t. III, nr. 1, p. 21.
Încercări de dirijare a morfogenezei. Nota 1. Acțiunea epifizhormonului asupra dezvoltării puiului de găină. (În colaborare cu M. Petcu și alții). Bul. șt. Acad. R.P.R., Secția șt. med., 1952, t. IV, nr. 4, p. 741.
Influența epifizectomiei și a administrării de extract epifizar asupra conținutului unor organe în lipide și acizi nucleici, (În colaborare cu I. Potop și alții). Com. Acad. R.P.R., 1952, t. II, nr. 9, p. 447.

Încercare de dozare biologică a funcției antisuprarenale a epifizei. (În colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu). Stud. cercet. endocr., 1954, t. V, nr. 3—4, p. 401.
Studii și cercetări asupra anepifizei experimentale la șobolanul alb. (În colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu). Lucrările Ses. șt., Secția șt. med., Acad. R.P.R., 22—24.I.1954 (București), 1955, p. 381.
Observații asupra morfologiei microscopice a epifizei umane în raport cu vîrsta. (În colaborare cu D. Postelnicu, V. Săhleanu și I. Petrea). Stud. cercet. endocr., 1957, t. VIII, nr. 3, p. 311.

SUPRARENALE

Sur un cas d'hirsutisme. Syndrome hypercortico-surrénal. Bull. Soc. méd. natural. (Iași). 1915, nr. 10, p. 120.
Sur le traitement opothérapique, surtout par les lipoïdes surrénaux dans un cas de pelase du cuir chevelu ou des sourcils. (În colaborare cu D. Iacoby). Bull. mém. Soc. neurol., psychiatr., psychol., endocr., (Iași), 1920, nr. 1—2, p. 77.
Sur l'opothérapie cortico-surrénale. Bull. mém. Soc. méd. Hôp. (București), 1922, p. 65,
Endocrinologia din punct de vedere ginecologic și pediologic. IV. Capsule suprarenale. Revista de obstetrică, ginecologie și puericultură (București), 1923, nr. 1, p. 3.
Essais sur l'action des lipoïdes surrénaux dans le déterminisme du sexe. (În colaborare cu V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1923, nr. 26, p. 705.
Sur la teneur en eau des organes de tissu musculaire et du sang chez les animaux traités par les lipoïdes surrénaux. (În colaborare cu V. Mîrza și M. Cahane). C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 1573.
Action de l'insuline, de la thyroïde et de l'adrénaline sur la teneur en eau du foie. Corrélation thyro-surréno-pancréatique. (În colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVII, p. 1117.
Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des capsules surrénales. (În colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVII, p. 1029.
Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de quelques organes chez les animaux ayant reçu des injections répétées d'adrénaline. (În colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 1567.
Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de quelques organes après l'extirpation des capsules surrénales chez le rat. (În colaborare cu V. Mîrza și M. Cahane). Bull. Sect. sci. Acad. Roum. (București), 1929, t. XII, nr. 4, p. 108.
Un caso di matronismo. (În colaborare cu I. Ornstein). Endocrinologia e patologia costituzionale, 1930, fasc. V, t. II.
Présence de substance virilisantes dans l'urine d'une jeune fille atteinte de virilisme. (În colaborare cu M. Briese). C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17, p. 384.
Sur l'hydratation des surrénales chez les deux sexes. (În colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași). 1931, nr. 2.
Sur la teneur en cholestérol et en eau de l'écorce surrénale chez quelques espèces de mammifères. C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, p. 836.
Tratamentul boalei lui Addison. Al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie (București), 1932, p. 8.
Sur les corrélations suprarénocérébrales. (În colaborare cu Gerta Werner). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. — (Iași), 1934, nr. 1, p. 33.
Action de la castration préalable sur la survie des rats surrénalectomisés. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol,, endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 320.
Adénomes multiples cortico-surrénaux dans un cas d'angine de poitrine. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 2, p. 96.

Alopécie en aires traités par des lipoïdes surrénaux. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 351.

Le cholestérol et l'adrénaline des surrénales chez les femelles gravides injectées avec des lipoïdes cérébrales et chez leurs fœtus. (În colaborare cu Gerta Werner). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 1, p. 62.

Les extraits cortico-surrénaux exercent-ils une action sur la morphologie du thymus? (În colaborare cu D. Enăchescu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 319.

L'influence de la surrénalectomie sur le chlore et le chlorure de sodium du tissu hépatique. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 323.

L'influence de la surrénalectomie sur le glycogène hépatique. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 321.

Recherches expérimentales concernant l'action du traitement par la poudre des surrénales sur le poids et l'adiposité. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 7, p. 255.

Sur quelques modifications de la constitution chimique du sang dans un cas de syndrome d'Addison. (În colaborare cu G. Werner). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr. endocr. (București), 1936, nr. 7, p. 287

Protidémie, lipidémie, cholestérolémie à jeûn, modifications de ces dernières après ingestion de beurre et cholestérol chez les chiens à surrénalectomie unilatérale. (În colaborare cu G. Werner). Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1937, nr. 6, p. 171.

Sur le rôle de l'hérédité paternelle dans un cas de virilisme pilaire. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și A. Bărcănescu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1937, nr. 6, p. 136.

Influence de la surrénalectomie sur la quantité de graisse abdominale. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 5, p. 140.

Influence de la surrénalectomie sur la teneur en eau et la morphologie de la rate. (În colaborare cu Tatiana și Mareș Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 7, p. 379.

Sur un cas de maladie d'Addison. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Marcela Pitiș). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 7, p. 169.

Syndrome corticosurrénal dissocié. (În colaborare cu M. Pitiș). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 9, p. 192.

Sur un cas de maladie d'Addison (În colaborare cu Maria Hussar și Maria Trifon). Bull. mém. Soc. roum. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 7, p. 157.

Acțiunea hormonei corticosuprarenalei asupra glandei tiroide și hipofizei. (În colaborare cu D. Postelnicu). Acta endocrinologica (București), 1943, nr. 3, p. 87.

Asupra sindromului umoral hipercorticosuprarenal. Acta endocrinologica (București), 1943, nr. 2, p. 39.

Asupra unui caz de melanodermie facială. Acta endocrinologica (București), 1943, nr. 2, p. 53.

Obezitate excesivă, hipokaliemie, hiperfuncție corticosuprarenală. Acta endocrinologica (București), 1943, nr. 4, p. 190.

Probleme în legătură cu sindroamele hipercorticosuprarenale infantile și congenitale. Acta endocrinologica, (București), 1943, nr. 3, p. 140.

Acțiunea extractului lipidic de suprarenală asupra suprarenalei. (În colaborare cu M. Pitiș). Bul șt. Acad. R.P.R., B. Șt. med. (București), 1948, t. I, nr. 1, p. 3.

Recherches sur l'action d'un extrait surrénal hydrosoluble sur la teneur en eau, kalium et calcium de quelques organes. (În colaborare cu Ileana Kaplan). Acad. R.P.R., Bull. Sect. sc. (București), 1948, t. XXX, nr. 9.

Acțiunea acetatului de dezoxicorticosteronă asupra conținutului în Mg a cîtorva organe la șobolanul alb. (În colaborare cu Ileana Kaplan-Banu). Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, nr. 1, p. 145.

Acțiunea fosfolipidelor extrase din suprarenală. În colaborare cu Cornelia Focșăneanu și Corneliu Petrescu). Analele Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, mem. 2, p. 14.

Acțiunea unui extract lipidic total de suprarenală asupra unui cobai bătrîn. (În colaborare cu Dora Klingher și colaboratori). Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, nr. 6, p. 699.

Contribuții la studiul nucleoproteidelor. Acțiunea lipidelor totale din suprarenală asupra acestor componente. (În colaborare cu Ileana Kaplan-Banu, I. Flechner și Maria Văduva). Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, nr. 7, p. 761.

Acțiunea acidului dezoxiribonucleic asupra suprarenalei șobolanului alb. Studiul histologic și histochimic. (În colaborare cu I. Banu și colaboratori). Com. Acad. R.P.R., 1952, t. II, nr. 1, p. 87.

Acțiunea acizilor nucleici asupra metabolismelor. Acțiunea acidului ribonucleic asupra suprarenalelor șobolanului alb (histologic și histochimic). (În colaborare cu D. Klinger și colaboratori). Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 1—2, p. 213.

Cercetări de embriogeneză dirijată. Nota X. Acțiunea cortizonei, DOCA și ACTH-ului asupra dezvoltării embrionare la găină. (În colaborare cu M. Bălăceanu și colaboratori). Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 3—4, p. 377.

Considerații asupra a 12 cazuri de sindrom Cushing apărut în copilărie sau adolescență. (În colaborare cu M. Pitiș și alții). Ses. șt. I.P.S.M.F. (București), Ed. med., 1955, p. 40 și Stud. cercet. endocr., 1957, t. VIII, nr. 2, p. 133.

Asupra unui caz de hipercorticosuprarenalism prin tumoră, operat și vindecat. (În colaborare cu E. Angelescu, M. Augustin, M. Bălăceanu și V. Săhleanu). Chirurgia, 1955, nr. 3—4, p. 46.

Acțiunea cortizonului asupra dezvoltării embrionare la găină. (În colaborare cu M. Bălăceanu și colaboratori). Stud. cercet. endocr., 1956, t. VII, nr. 4.

PANCREAS

Sur un cas de glycosurie d'origine langerhansienne. (În colaborare cu V. Papinian) J. méd. int., 1904, nr. 11.

Action de l'insuline sur la teneur en eau des organes et des tissus. (În colaborare cu V. Mîrza și M. Cahane). C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 422.

L'action des glandes endocrines sur la teneur en eau du pancréas. (În colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1928, nr. 2, t. V, p. 28.

L'insuline dans le traitement de l'amaigrissement de la vieillesse. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1928.

Obésité insulinique vraisemblable chez une malade avec syndrome pluriglandulaire. (În colaborare cu Maria Briese). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1935, nr. 5, p. 187.

Action de l'insuline sur l'écorce surrénale. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu et coll.). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1936, nr. 8, p. 295.

Fapte noi și probleme referitoare la metabolismul zahărului, la patogenia și tratamentul diabetului, Mișcarea medicală rom. (Craiova), 1936, nr. 9, p. 523.

L'influence de l'insuline sur les lipoïdes du foie des oiseaux gavés. (În colaborare cu M. C a h a n e). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 4, p. 74.
Action de l'insuline sur le sucre lacunaire et des liquides cavitaires à propos de la pathogénie des œdèmes insuliniques. (În colaborare cu G. W e r n e r). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 10, p. 431.
Sur le rôle du pancréas dans la pathogénie de certains cas d'obésité infantile. Bull. mém. Soc. roum. endocr. (Bucureşti), 1941, nr. 5, p. 73.
Creşterea în număr şi volum a insulelor lui Langerhans după inocularea cu lipide suprarenale. (În colaborare cu M. P i t i ş). Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1946—1947, nr. 29, p. 449.
Hiperplazia ţesutului endocrin pancreatic la cobai, după tratament de lungă durată cu hidrolizat piloric. (În colaborare cu I. P e t r e a). Stud. cercet. endocr., 1950, t. I, nr. 1, p. 57.
Acţiunea insulinei asupra liniei seminale la şobolanii impuberi. (În colaborare cu F. I s t r a t i şi N. S t e r e s c u). Stud. cercet. endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 444.
Cercetări de embriogeneză dirijată. Nota XI. Rolul dozelor şi al stadiului de evoluţie în producerea cataractei congenitale şi acondroplaziei insulinice experimentale. (În colaborare cu M. B ă l ă c e a n u şi colaboratori). Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 3, p. 378.
Cataracta congenitală insulinică experimentală (În colaborare cu M. B ă l ă c e a n u şi colaboratori). Bul. oftal., 1955, nr. 4.
Embriogeneza dirijată. Nota V. Acţiunea insulinei asupra dezvoltării embrionare la găină (cataractă congenitală şi acondroplazie). (În colaborare cu M. B ă l ă c e a n u şi colaboratori). Lucrările Ses. şt., Secţia şt. med., Acad. R.P.R., 22—24.I.1954 (Bucureşti), 1955, p. 431.

OVAR

Influence des époques menstruelles sur la fréquence des accès d'épilepsie. (În colaborare cu C. U r e c h i a). J. Neurol., 1908.
Note sur les lipoïdes des ovaires. (În colaborare cu G. D u m i t r e s c u şi I. N i s i p e s c u). C. R. Soc. Biol., 1909, t. LXVI, p. 650 şi Spitalul (Bucureşti), 1909, nr. 8, p. 153.
Sur les lipoïdes des glandes génitales. Leur importance dans la physiologie, la pathologie et la thérapeutique. Rev. şt. med. (Bucureşti), 1912, nr. 11.
Secreţiunea internă a ovarului şi opoterapia ovariană. Higiena (Bucureşti), 1913, nr. 29, p. 1.
Asupra acţiunii fiziologice şi terapeutice a lipoizilor glandelor genitale. Comunicare la Congresul naţional de medicină (Bucureşti), aprilie 1914, 11 p.
Lipoïdes des glandes génitales : leur action sur les animaux châtrés. (În colaborare cu G. D u m i t r e s c u). Iaşi, 1914.
Endocrinologia din punct de vedere ginecologic şi pediologic. V. Ovarul. Revista de obstetrică, ginecologie şi puericultură (Bucureşti), 1923, nr. 4, p. 99.
Endocrinologia din punct de vedere ginecologic şi pedologic. VI. Sindroame ovariene (Anovarie, insuficienţă ovariană, hiperovarie, instabilitate ovariană etc.). Revista de obstetrică, ginecologie şi puericultură (Bucureşti), 1924, nr. 1, p. 11.
Sur un cas d'épilepsie menstruelle et sur les effets de l'ovariotomie dans ce cas. (În colaborare cu Z o e C a r a m a n). Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1926, t. III, nr. 2, p. 22.
Action des lipoïdes placentaires sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de quelques organes. (În colaborare cu M. C a h a n e şi V. M î r z a). C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVII, p. 1112.

Ovarul ca glandă endocrină. (În colaborare cu Constanța Parhon). Raport prezentat în Secția de ginecologie a Congresului de chirurgie, ginecologie, obstetrică și urologie (București), octombrie 1927.
Opoterapia ovariană. Romînia medicală (București), 1927, nr. 7, p. 6
Acțiunea urinei de femeie gravidă asupra aparatului genital, glandelor mamare și altor organe la animalele normale și castrate de ambele sexe. (În colaborare cu Tania Cahane). Revista de obstetrică, ginecologie și puericultură (București), 1929, nr. 1, p. 1.
Propriétés biologiques de l'urine et du sérum sanguin des femmes et femelles gravides. Présence de grandes quantités de gynechormone dans ces liquides. Rev. méd. roum. (București), 1929, nr. 7, p. 275.
Cercetări histologice și histopatologice asupra ovarului la animalele de laborator și la om, în special la alienați. (În colaborarea cu M. Parhon-Ștefănescu). Al III-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie (București), oct. 1932.
Probleme noi referitoare la opoterapia ovariană. Revista de endocrinologie, ginecologie și obstetrică (Cluj), 1935, nr. 1, p. 5.
Sur un cas d'aménorrhée avec acnée. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol. psychiatr., endocr. (București). 1936, nr. 6, p. 211.
Syndrome de Basedow à la suite d'une ovariotomie bilatérale. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1936, nr. 5, p. 179.
Développement des glandes mammaires et apparition de la première menstruation à l'âge de 43 ans à la suite du traitement par les hormones ovariennes chez une femme atteinte d'acromégalogigantisme. (În colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București). 1937, nr. 1, p. 8.
Quelles préparations hormonales ou opothérapiques faut-il employer dans les différentes formes d'insuffisance ovarienne? Noua rev. med. (București), 1938, nr. 7—8, p. 3.
Modifications histologiques après les injections d'ovolipides. (În colaborare cu Marcela Pitiș). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1939, nr. 7—9, p. 320.
Action des ovolipides sur la croissance et leur influence sur la calcémie chez les cobayes. (În colaborare cu G. Werner). Bull. mém. Soc. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București), 1940, nr. 1, p. 24.
Acțiunea progesteronului asupra glandei mamare. (În colaborare cu S. Lieblich). Acta endocrinologica (București), 1944, nr. 3—4, p. 88.
Contributions à l'action de la progestérone sur le développement des glandes mammaires. (În colaborare cu S. Lieblich). Acta endocrinologica (București), 1944, nr. 3—4, p. 65.
Rolul secrețiunilor interne (hormonelor) în viața femeii. Sănătatea poporului (București), 1945, nr. 4, p. 5 și 1946, nr. 6, p. 5.
Sur l'action de la folliculine sur la glande mammaire du cobaye mâle impubère et de la femelle impubère. (În colaborare cu M. Pitiș). Acad. roum., Bull. Sect. scientifique, 1947, nr. 7.
Acțiunea fracțiilor lipidice extrase din glandele endocrine asupra compoziției chimice a diverselor organe. I. Acțiunea fosfolipidelor extrase din ovar. (În colaborare cu Isabella Potop și colaboratori). Analele Acad. R.P.R., Seria: șt. med., 1950, t. II, mem. 2.
Acțiunea lizatului de mucoasă uterină asupra creșterii somatice și asupra tractului genital la animalele impubere. (În colaborare cu Beatrice Rosner). Bul. șt. Acad. R.P.R., Seria: șt. med. (București), 1950, t. II, nr. 3, p. 241.
Acțiunea progesteronului asupra cartilajului de creștere la șobolanul impuber. (În colaborare cu V. Ionescu). Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 261.

TESTICUL

Involution estivale des caractères sexuels secondaires chez le canard mâle. (În colaborare cu M. Parhon). C. R. Soc. Biol., 1922, nr. 37.

Sur les effets des greffes testiculaires chez les vieux organismes. (În colaborare cu M. Cahane). Rev. franç. Endocr., 1924, I. II, nr. 1.

Sur la teneur en cholestérine du testicule et des surrénales. Rapports du testicule avec la cholestérinémie. (În colaborare cu V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1925, t. XCVI, nr. 9, p. 727.

Diminution du calcium et augmentation du magnésium des muscles après la castration testiculaire chez les cobayes et les lapins. C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 792.

Opoterapia orhitică. Romînia medicală (Bucureşti), 1927, nr. 8, p. 5.

Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de quelques organes, chez les animaux traités par les lipoïdes orchitiques. (În colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza). C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVI, p. 1183.

Action du sérum d'animaux de sexe masculin sur la crête du chapon. Restriction à apporter à la loi du „tout ou rien". (În colaborare cu L. Ballif şi A. Sîrbu). C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 218.

Recherches sur l'action des préparations orchitiques chez les coqs châtrés. Considération sur la loi du „tout ou rien". (În colaborare cu L. Ballif şi A. Ştirbu). C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVI, p. 517.

Considérations sur le traitement des syndromes hétéro-sexuels. Communiqués Knoll, pour médecins, 1933, nr. 10.

Obésité et exagération de la croissance en hauteur. Avec insuffisance orchitique et féminisme. Rapports de ce syndrome avec l'adénome basophile de Cushing. (În colaborare cu Iacob Simian). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 2, p. 88.

Action des lipoïdes des surrénaux sur la croissance, de même que sur le développement des testicules. (În colaborare cu Ep. Tomorug). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8, p. 331.

Influence du traitement de la castration et de cette dernière, associée au traitement surrénal sur l'appareil génital mâle des rats. (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8, p. 304.

Gynécomastie chez un eunuchoïde avec cryptorchidie bilatérale. (În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi G. Borcănescu). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 6, p. 152.

Cryptorchidie unilatérale gauche chez deux jumeaux âgés de 5 ans. (În colaborare cu Iacob Simian. Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 2, p. 44.

Influence de certains extraits testiculaires sur la cholestérolémie (note préliminaire). (În colaborare cu M. Cahane). Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 5, p. 141.

Thérapeutique de l'insuffisance orchitique par transplantation d'hypophyse du taureau (În colaborare cu L. Coppelman şi I. Cîmpeanu). Acta endocrinologica (Bucureşti), 1947, nr. 1, p. 37.

Implantation d'hypophyse de taureau dans un cas d'insuffisance sexuelle chez l'homme. (În colaborare cu L. Cîmpeanu). Acad. R.P.R., Bull. Sect. Sci. (Bucureşti), 1948, t. XXX, nr. 7.

Degenerescenţa testiculară produsă de extracte cerebrale fracţionate. (În colaborare cu D. Klingher şi colaboratori). Bul. şt. Acad. R.P.R., Seria: şt. med. (Bucureşti), 1950, t. II, nr. 7.

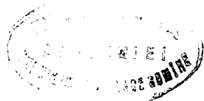
Studiul morfologic al glandelor endocrine la şobolanii tineri timectomizaţi şi gonadectomizaţi. (În colaborare cu M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu). Stud. cercet. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 74.

Pierdere în greutate corporală şi degenerescenţă testiculară obţinute cu lecitine. (În colaborare cu D. Klingher şi alţii). Stud. cercet. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 109.

Modificări în structura testiculului la şobolanii cu şi fără timus purtători de tumori transplantate. (În colaborare cu A. Babeş şi colaboratori), Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 3—4, p. 355.

Testiculul la şobolanii albi parotidectomizaţi uni- şi bilateral. (În colaborare cu A. Babeş, I. Petrea şi E. Burgher). Stud. cercet. endocr., 1955, t. VI, nr. 3—4, p. 361.

Respiraţia testiculului de animale în legătură cu variaţiile de vîrstă şi tratament hormonal. (În colaborare cu N. Apostol). Com. Acad. R.P.R., 1955, t. V, nr. 1, p. 189.



La alcătuirea acestei lucrări au colaborat:
Dr. ALEXANDRU IOAN şi PETRU CULIANU